UNIVERSITE DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1957 — N° 58

A PROPOS D'UN CAS D'ANÉMIE HYPOPLASTIQUE PAR HYPERSPLÉNISME AVEC HÉMOCHROMATOSE POST-TRANSFUSIONNELLE

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le vendredi 24 Mai 1957

par

MICHEL CORRIGER

Né le 14 mars 1926, à SAINTE-FOY-LA-GRANDE (Gironde)

Examinateurs de la thèse

MM. DE GRAILLY, Professeur. ..... *Président.*
DELMAS-MARSALET, Professeur ... *Juges*
LÉGER, Professeur..... ..... *Juges*
BERGOUIGNAN, Agrégé..... *Juges*

LIBOURNE
IMPRIMERIE R. OTTAVIANI
4, Place Decazes, 4

1957

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543917_0078

UNIVERSITE DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1957 — N° 58

A PROPOS D'UN CAS D'ANÉMIE HYPOPLASTIQUE PAR HYPERSPLÉNISME AVEC HÉMOCHROMATOSE POST-TRANSFUSIONNELLE

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le vendredi 24 Mai 1957

par

MICHEL CORRIGER

Né le 14 mars 1926, à SAINTE-FOY-LA-GRANDE (Gironde)

Examinateurs de la thèse

MM. DE GRAILLY, Professeur ..... *Président.*
DELMAS-MARSALET, Professeur ...
LÉGER, Professeur..... ..... *Juges*
BERGOUIGNAN, Agrégé.....

LIBOURNE
IMPRIMERIE R. OTTAVIANI
4, Place Decazes, 4

1957

R. UNIV. BIBLIOTHEEK

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYENS HONORAIRES : MM. R. DUPÉRIÉ, L. CHELLE, PORTMANN.

DOYEN : M. SIGALAS. — **ASSESSEUR :** M. TAYEAU

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. A. MANDOUL, ANDERODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, CHARRIER, DUBREUIL, CRUCHET, PERRENS, BEAUVIEUX, CREYX, MAURIAC, BONNIN, GOLS

PROFESSEURS :

	MM.		MM.
Clinique médicale	DE GRAILLY.	Pathologie gén. et expérimentale	SARIC.
id.	BROUSTET.	Clinique ophtalmologique	BESSIERE.
Clinique chirurgicale	PAPIN.	Clinique chirurg. inf. et orthop.	POUYANNE.
id.	MASSE.	Clin. des maladies infectieuses	AUBERTIN.
Clinique d'accouchements	RIVIERE	Chimie biologique et médicale	TAYEAU
Clinique gynécologique	MAGENDIE.	Physique méd. et pharmaceutique.	PIFFAULT.
Anatomie pathol. et microsc. clin.	LEGER.	Clin. malad. cutanées et syphilit.	JOULIA.
Anatomie	DUFOUR.	Clin. des mal. des voies urinaires.	DARGET.
Anatomie générale et histologie	MAYER.	Clin. mal. nerveuses et mentales	DELMAS-MARSAL
Hygiène et clin. de la tuberculose	PIECHAUD.	Clin. d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN
Médecine légale et du Travail	DERVILLEE.	Toxicologie et hygiène appliquée	CASTAGNOU
Electroradiol. et clin. d'él. médic.	REBOUL.	Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ.
Chimie	MESNARD.	Botanique et cryptogamie	GIRARD.
Matière médicale	MASQUELIER.	Thérapeutique	F.-J. TRAISS.
Pharmacie	VITTE	Hydrologie thérap. et climatologie	DUBARRY.
Physiologie	FABRE.	Méd et hyg. trop. et clin. mal. exot.	MORETTI.
Clin. méd. des mal. des enfants	FONTAN	Physique pharmaceutique (T. P.)	BLANQUET
Zoologie et parasitologie	R. SIGALAS.	Carcinologie	LACHAPELL
		Bactériologie	MOUSTARDIER.

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. MAHON (Obstétrique), PAUTRIZEL (Parasitologie), Mlle ROUGIER (Physiologie), CAZAUX (Pharmacie 3e Section).
LAUMONIER (Médecine opératoire), DESPONS (Oto-rhino-laryngologie).

MAITRES DE CONFERENCES AGRÉGÉS :

	MM.		MM.
Anatomie	RIGAUD	Pharmacie (1re Section)	R. GOLSE.
id.	CABANIE	id.	ROMAIN
Biochimie médicale	NEUZIL	Pharmacie (2e Section)	QUILICHINI
Pathologie expérimentale	FAURE	Histologie	STOLL.
Physique médicale	DUHAMEL		

CHARGÉ DES FONCTIONS DE MAITRE DE CONFERENCES AGRÉGÉ :

M. J. MARQUEVIELLE (Biochimie médicale), J. BIRABEN (Anatomie pathologique).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Médecine générale	BERGOUIGNAN.	Obstétrique	CHASTRUSS
id.	LENG-LEVY.	id.	FAUGERE
id.	LAVIGNOLLE	Ophtalmologie	CORCELLE
id.	MARTIN-DUPONT	Oto-rhino-laryngologie	M. PORTMA
id.	DAVID-CHAUSSE	Dermatologie et syphiligraphie	LE COULA
id.	J. RIVIERE	Pediatrie et Puériculture	VERGER.
Chirurgie générale	CHAVANNAZ.	Médecine légale et méd. du travail.	L'EPEE.
id.	VILLAR	Odonto-stomatologie	BENOIT
id.	TINGAUD	Urologie	LANGE.
id.	DEPAULIS	Neurologie et psychiatrie	BLANC
id.	DARMAILLACQ	Pneumo-phtisiologie	FREOUR

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Médecine opératoire	LAUMONIER.	Oto-rhino-laryngologie	DESPONS.
Accouchements	CHASTRUSSE	Zoologie pharmaceutique	BAILENGE
id.	FAUGERE	Physiologie	Mme LINQUETT
Puériculture	VERGER.	Toxicologie et Hygiène	Mlle LARCEB
id.	PERY	Phytopharmacie	CORTESI
Législation pharmaceutique	COUSTOU.	Droit médical international	AUBY
Cryptogamie	LAUBIE.	Médecine légale	L'EPEE
Obstétricie sociale	MAHON	Séméiologie médicale	RIVIERE.
Organographie et Physiol. végét.	TEMPERE.	Séméiologie chirurgicale	DEPAULIS
Chimie biologique analytique	NIVET.	Embryologie	STOLL
Chimie analytique	BABIN	Bactériologie	D. de ROSN
Pathologie chirurgicale	VILLAR	Pathologie médicale	BERGOUIGNAN
id.	CHAVANNAZ	id.	LENG-LEVY
id.	TINGAUD	id.	LAVIGNOLL
id.	LAPORTE		

Le Secrétaire principal de la Faculté : M. GAYRAUD.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thè qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle ent ne leur donner ni approbation, ni improbation.

A MA FEMME

En souvenir des années difficiles que nous avons traversées la main dans la main. Pour son amour et sa foi qui m'ont tant aidé.

A MON FILS JEAN-FRANÇOIS

Avec toute mon affection.

A MES PARENTS

Avec amour et reconnaissance.

A MES FRERES

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS

À Monsieur le Docteur J.-J. LARTHOMAS

Vous avez toujours été pour moi un exemple de dévouement et de conscience professionnelle, dans votre vie de médecin comme à Arces en 1944-1945. Vous avez été pour beaucoup dans le choix de cette carrière. Dans cette vocation, qu'il me soit donné de suivre votre exemple.

À Monsieur le Docteur MOULINIÉ

À Monsieur le Docteur G. LABORIE
Chef de Clinique

À Monsieur le Docteur KASMAREK
Assistant d'Anatomie Pathologique

Pour l'aide et les conseils judicieux qu'ils ont bien voulu m'apporter dans la rédaction de ce travail.

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ

ET DES HOPITAUX

AUX MEDECINS ET CHIRURGIENS

DE L'HOPITAL SABATIÉ A LIBOURNE

A NOS JUGES

Monsieur le Docteur M. BERGOUIGNAN

Agrégé de Médecine Générale
Médecin des Hôpitaux
Croix de Guerre 1939-1945
Chevalier des Palmes Académiques

Monsieur le Professeur H. LEGER

Professeur Anatomie Pathologie et Microscopie Clinique
Médecin des Hôpitaux
Chevalier des Palmes Académiques

Qui a bien voulu m'aider de ses conseils dans la rédaction de cette thèse.

Qu'il veuille trouver ici l'expression de ma respectueuse reconnaissance.

Monsieur le Professeur P. DELMAS-MARSALET

Professeur de Clinique des Maladies Nerveuses et Mentales
Médecin des Hôpitaux
Officier de la Légion d'Honneur
Croix de Guerre
Officier des Palmes Académiques

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur DE GRAILLY

Professeur de Clinique Médicale

Médecin des Hôpitaux

Membre Correspondant de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris

Médecin de la Fondation Bergonié (Centre Anticancéreux)

Chevalier de la Légion d'Honneur

Chevalier de l'Ordre de la Santé Publique

Officier des Palmes Académiques

Chevalier du Mérite Militaire

Pour la bienveillance qu'il m'a toujours manifestée au cours de mes études. Qu'il veuille trouver ici l'expression de ma gratitude pour l'honneur qu'il me fait en acceptant la présidence de cette thèse.

INTRODUCTION

L'observation que nous présentons dans ce travail, nous semble intéressante car ce malade nous a posé plusieurs problèmes de diagnostic qui ont été particulièrement difficiles à résoudre. D'autre part, c'est sur un véritable coup de théâtre que s'est terminée cette tragi-comédie, puisque l'autopsie nous a révélé la présence d'éléments importants qu'une opération avait été censée enlever. Ce coup de théâtre s'est produit précisément au moment où nous avions, nous semblait-il, tout dit à propos de ce malade et où notre travail était terminé.

Les divers chapitres de ce travail seront présentés comme nous les avons relevés lors du séjour du malade à l'Hôpital, et nous les compléterons par les données nouvelles apportées par l'autopsie et par les réflexions qu'elles suscitent.

Il s'agit, en effet, d'une anémie grave dont l'étiologie est demeurée mystérieuse. Nous essaierons d'en préciser le mécanisme et les différents facteurs.

Il s'agit également d'un cas d'hémochromatose, hémochromatose secondaire avec multiples transfusions nécessaires pour pallier à cette anémie.

Enfin, nous essaierons de préciser le rôle de la rate dans l'anémie, dans l'hémochromatose et les rapports qui peuvent exister entre ces trois éléments :

— Anémie,

— Rate

— et Hémochromatose.

Ce travail a été réalisé dans le service de Clinique Médicale (Professeur R. DE GRAILLY) et avec le concours du Laboratoire d'Anatomie Pathologique (Professeur H. LEGER).

CHAPITRE I

OBSERVATION

M. J..., cultivateur du Lot-et-Garonne, entre à l'Hôpital Saint-André, dans le Service de M. le Professeur de GRAILLY, le 3 août 1956, pour une anémie très importante.

Ce malade fait remonter l'origine de sa maladie à un accident qu'il aurait eu en 1936. Il nous raconte, en effet, qu'étant en train de labourer son champ, à la suite d'un arrêt brusque de son attelage il reçut avec force le mancheron de sa charrue au niveau de l'hypochondre gauche. Il ressentit alors une douleur qui se dissipa en quelques jours sans altérer en rien sa santé. Cependant, en 1950, il accuse une asthénie importante, une fatigue générale, accompagnée de dyspnée d'effort, tandis qu'apparaît une douleur sous-costale gauche.

Il consulte le Dr SEROUGNE d'AIGUILLON qui découvre une anémie considérable, tant au point de vue clinique qu'au point de vue hématologique. Le Médecin nous écrit, en effet, qu'il présentait à ce moment là « au cours de crises de déglobulisation, une anémie à un million de globules rouges ».

D'autre part, la reconstitution globulaire se fait mal, malgré les thérapeutiques médicales variées qui ont été essayées.

Au mois de novembre 1952, après avoir épuisé, semble-t-il, toutes les ressources thérapeutiques médicales, on envisage

une splénectomie. Le malade est alors hospitalisé à Villeneuve-sur-Lot où l'intervention est réalisée par le Docteur DERIEUX. Cette splénectomie, précédée d'ailleurs d'une gastrectomie pour ulcère, a été suivie d'une amélioration clinique et hématologique nette mais qui, malheureusement, n'a été que de courte durée.

L'examen anatomo-pathologique de la rate a été pratiqué : il montrait une sclérose presque complète de la pulpe rouge. Une conservation des corpuscules de Malpighi, normalement centrés par des artères ne présentant aucune lésion tuberculeuse.

Cette amélioration fut de courte durée car, en 1953, au mois de mai, ce malade est hospitalisé à l'Hôpital d'Agen, où il reçoit des transfusions de sang total. Son état est satisfaisant sous l'influence des transfusions, mais l'anémie reprend très rapidement dès l'arrêt de celles-ci. Il a reçu, au total, 130 transfusions.

A son entrée, à l'Hôpital Saint-André, dans le service, au mois d'août 1956, le malade a alors 59 ans. On est frappé par la teinte particulière de sa peau. En effet, il présente une mélanodermie généralisée. Cette pigmentation lui donne une coloration brun-bistre, avec un reflet ardoisé. Aux dires de son entourage, cette pigmentation serait apparue en 1953, soit environ sept à huit mois après le début des transfusions. La mélanodermie ne masque cependant pas la pâleur de ce malade dont les gencives et les conjonctives sont très décolorées.

L'examen clinique révèle, en outre, une hépatomégalie importante : le foie est volumineux et déborde de trois travers de doigts le rebord costal ; il est dur, régulier et indolore. Il n'existe pas de signes d'hypertension portale : il n'y a ni ascite, ni circulation veineuse collatérale, ni hémorroïdes.

Une numération globulaire est faite d'urgence. L'anémie est nette : un million de globules rouges avec leucocytose à

10.000. L'anatomopathologiste (1) note une anisocytose très marquée avec tendance à la macrocytose.

La formule leucocytaire s'établit comme suit :

— Polynucléaires neutrophiles	37 %
— Polynucléaires éosinophiles	7 %
— Polynucléaires basophiles	3 %
— Monocytes	5 %
— Lymphocytes	34 %
— Blastes	9 %
— Métamyélocytes	5 %

Il y a donc une formule bigarrée dans laquelle on rencontre un certain nombre d'éléments jeunes de la lignée myéloïde. Ces cellules blastiques à protoplasmes basophiles possèdent un noyau réticulé contenant parfois un nucléole et il est difficile d'en préciser la lignée.

Une identification du groupe (Groupe O Rh+) permet de restaurer, dans une certaine mesure, l'anémie, par une transfusion. Par la suite, divers examens ont été entrepris pour préciser la nature de l'anémie et l'origine de cette hémochromatose.

La ponction sternale montre un frottis très pauvre en éléments cellulaires : son aspect général est extrêmement polymorphe. Outre la lignée myéloïde et la lignée rouge, on y rencontre un assez grand nombre de cellules mononuclées à granulations azurophiles qui sont probablement des lymphocytes et des lymphoblastes. De plus, il existe quelques cellules réticulaires et quelques plamocytes. Les mêmes éléments sont retrouvés aux différents examens. La recherche des plaquettes a montré, à plusieurs reprises, une thrombocytopénie très marquée, de l'ordre de 20.000 par millimètre cube,

---

(1) Nous remercions vivement M. le Professeur LEGER d'avoir bien voulu examiner les lames relatives aux divers examens pratiqués chez ce malade.

expliquant ainsi les gingivorragies et la présence de sang au tubage gastrique. Le taux d'hémoglobine a été trouvé à 2 gr. 8, soit le 1/5 de sa valeur normale, ainsi que le taux de l'hématocrite qui était de 9.

L'étude électrophorétique des protéines met en évidence une protéinémie globale, très légèrement dimiuée ; le rapport $\frac{\text{sérine}}{\text{globuline}}$ est fortement diminué par une baisse nette des albumines et une hausse nette des alpha 2 et gamma globulines et hausse plus légère des alpha 1 et bêta globulines.

Le taux de l'urée est normal et l'analyse d'urine ne met rien en évidence.

Une ponction-biopsie du foie a été pratiquée. Elle montre d'importantes lésions d'hépatite dégénérative avec un début de sclérose péri-lobulaire avec de nombreux pigments dans les cellules hépatiques et dans les travées péri-lobulaires. La coloration de Perls a montré qu'il s'agissait de pigments ferriques.

Différentes explorations dans le domaine de l'immunologie ont été faites par M. le Docteur MOULINIER, pour la recherche des anticorps responsables de l'anémie. Tous ces examens ont été négatifs. Un dosage du fer sérique a été pratiqué. Il est augmenté à 150 gammas.

Une épreuve au rouge Congo a permis de mettre en valeur l'activité du système réticulo-endothelial qui est de 75 %.

Il s'agit donc d'un malade qui présente une anémie gravissime à 1 million, non améliorée par une splénectomie et chez qui, sous l'influence de multiples transfusions, s'est développée une hémochromatose typique. C'est du moins la conclusion que nous dégagions de cette observation avant la mort de notre malade, mais il convient maintenant de rapporter la suite.

Notre malade rentre chez lui à la fin du mois de janvier ; son état est toujours stationnaire. Chaque semaine, il doit aller

à Agen pour y recevoir sa ration hebdomadaire d'hématies. Les examens hématologiques indiquent un accroissement progressivement considérable du nombre de globules blancs. Lorsque le malade revient à l'Hôpital d'Agen, le 1er mars 1957, son anémie est extrême, à 900.000 hématies. Par contre, il existe une prolifération importante de la lignée blanche avec 145.000 leucocytes, dont 10 % seulement de polynucléaires et 3 à 4 % de myélocytes. Ces leucoblastes sont de petite taille, à noyau anarchique, rarement nucléolés.

Le malade meurt, le 3 mars, à l'Hôpital d'Agen, où une autopsie est pratiquée par le Docteur DAUTHERIBES. C'est alors qu'on a la stupeur de constater l'existence, dans l'hypochondre gauche, de très nombreuses et volumineuses adhérences, autour d'un estomac gastroentérostomisé, ainsi qu'une masse mi-musculaire, mi-splénique, qui siège à la place de la rate. La pièce est alors envoyée à Bordeaux, où le Professeur LEGER l'examine. Il s'agit effectivement d'une rate, mais d'une rate très remaniée : la capsule est mal dessinée, les corpuscules de Malpighi sont inexistants. Il existe une large zone de nécrose avec des éléments hystiocytaires et épithélioïdes et quelques cellules géantes.

Bref, il s'agit effectivement d'une rate.

Une enquête rapide est alors effectuée, le Docteur DERIEUX reconnait que ce n'est pas une splénectomie qu'il a faite en 1952, mais une biopsie de la rate.

Comment expliquer cette aberration collective ? Nous étions tous persuadés que ce malade avait été splénectomisé, à commencer par son médecin traitant qui nous écrivait, le 23 novembre 1956 : « Le traitement médical a été assez décevant et j'ai « fait hospitaliser ce malade à Villeneuve. Une splénectomie « a été pratiquée et, en vérité, elle a été suivie d'une amélio- « ration clinique et hématologique vraiment remarquable ». Nous ne savons nous-mêmes qu'en penser. Il est certain qu'il existe là un mystère bien étrange et qui change l'opinion que

l'on pouvait se faire sur ce malade puisque notre splénectomisé avait toujours sa rate et que, d'autre part, nous le considérions comme un gastrectomisé, alors qu'il s'agissait d'une résection du duodenum par gastro-entérostomie.

CHAPITRE II

LES ANÉMIES HÉMOLYTIQUES

Le premier problème qui se pose à nous à propos de cette observation est celui qui consiste à définir cette anémie, à rechercher son origine, son mécanisme ; ce qui va nous obliger à formuler des hypothèses, sans toutefois pouvoir affirmer un diagnostic.

Lorsque le malade consulte son médecin — quatorze ans après son traumatisme — il est probable qu'il y avait déjà un certain temps que les troubles hématopoïétiques avaient débuté, puisque le praticien découvre cette anémie considérable. Selon lui, il s'agissait, à ce moment-là, d'une anémie aplastique sans aucun signe de régénération globulaire, anémie considérable avec des crises de déglobulisation. Si nous n'avons pas eu de renseignements sur l'existence d'une splénomégalie, nous savons, en tous cas, qu'il y a eu une splénectomie et que, s'il n'y avait pas de lésions tuberculeuses, il existait une sclérose presque complète de sa pulpe rouge. D'autre part, nous savons que la splénectomie a été suivie d'une amélioration clinique et hématologique remarquable qui, si elle ne fut pas durable, a cependant été très nette.

Grâce à ces éléments, est-il possible d'établir un diagnostic ?

L'hypothèse d'une anémie hémolytique peut-elle être envisagée ici ?

Une anémie hémolytique est, en effet, une anémie par destruction prématurée et parfois brutale des hématies. Les classifications physico-pathologiques de ces anémies opposent deux grands groupes de troubles :

— Dans un premier cas, il peut y avoir un trouble globulaire primitif, une fragilité particulière du globule : les hématies du sujet malade placées dans un organisme sain ont une vie écourtée.

— Dans un second ordre de faits, l'hématie est normale, mais il existe des facteurs agressifs dans le milieu intérieur qui tendent à l'hémolyse du globule rouge. Dans ce cas-là, les hématies du malade transfusées dans un organisme sain y poursuivent une vie normale, tandis que des hématies saines ont une vie écourtée lorsqu'elles sont transfusées à ces malades.

Dans le premier groupe de maladies hémolytiques, on retrouve souvent une morphologie spéciale des globules : ce sont des hématies ayant un diamètre réduit ou présentant des déformations variées et caractéristiques de telle ou telle variété d'anémie que l'on trouve en quantité plus ou moins importante. L'expérimentation montre que, si on perfuse un mélange d'hématies normales et d'hématies pathologiques à travers une rate, celle-ci retient les hématies anormales. D'autre part, si on injecte à un sujet sain des hématies pathologiques, elles y sont détruites rapidement. Ces anémies sont constitutionnelles et familiales. Elles s'accompagnent souvent de troubles morphologiques du squelette et se compliquent volontiers d'ulcère de jambe. Elles évoluent très souvent, dès l'enfance.

LES ERYTHROPATHIES

Parmi ces hémopathies par troubles globulaires, il faut citer la maladie de Minkowski-Chauffard dans laquelle il s'agit d'une hématie sphérocytaire, formant de 30 à 50 % du contin-

gent globulaire du malade. Il existe des crises de déglobulisation aiguës, s'accompagnant d'hyperthermie qui serait dûe au au choc protéïnique de résorption des corps globulaires. Il existe par ailleurs un fond d'anémie chronique. La splénectomie empêche ces crises de déglobulisation intense et permet une vie normale en dépit de la persistance des stigmates sanguins.

Dans la thalassémie, il existe là aussi un trouble familial de la formation des hématies. Ce sont des anémies que l'on trouve dans les populations méditerranéennes et qui, au point de vue clinique, se présentent sous des formes graves : C'est la thalassémie major ou maladie de Cooley. Soit sous des formes modérées : c'est la thalassémie minor de Rietti-Greffi et Micheli. Ou encore sous des formes latentes : thalassémie minima. Ce sont des anémies par hémolyses. Dans l'examen du sang, on trouve des hématies de diamètres très variés pouvant aller de 3 à 5 , de forme irrégulière : fragmenté, en cible, en cocarde.

De plus, on trouve des formes jeunes : érythroblastes. L'érythroblastémie étant parfois très marquée, parfois même des proérythroblastes.

Ces troubles morphologiques des hématies s'accompagnent de troubles du squelette : aspect radiologique en poils de brosse au niveau du crâne qui présente une déformation en tour et qui s'accompagne d'un aspect mongolien du visage.

La résistance globulaire est habituellement augmentée, la rate est hypertrophiée. L'évolution dans la forme majeure est fatale. L'anémie progresse lentement. Le développement somatique, génital et physique est très retardé. La splénectomie est sans action. Ces malades succombent vers la 10e ou 12e année.

A côté de ces deux maladies hémolytiques, il faut également parler des anémies à hématies falciformes, maladie dans

laquelle il existe des hématies pathologiques (Sickle cell anemia).

C'est une maladie spéciale à la race noire, elle a un caractère familial, se transmettant suivant les lois mendeliennes. Il existe une forme latente qui est très fréquente et qui se révèle par des examens hématologiques systématiques. La forme manifeste se traduit par une anémie importante et par un ictère. L'évolution est lente, elle se fait vers la mort : par les progrès de l'anémie ou par une maladie intercurrente.

Dans l'élliptocytose constitutionnelle, les hématies sont ovalaires et présentent une fragilité particulière. Cette maladie a un caractère familial, mais n'appartient pas à un groupe ethnique déterminé. Elle se traduit par une anémie et par un ictère coupés de rechutes et de rémissions. La splénectomie dans les formes graves donne de bons résultats.

Nous est-il possible de classer dans ce groupe des érythropathies génotypiques, le cas de notre malade ? Il semble bien que non, les études hématologiques n'ayant jamais montré de troubles morphologiques importants des hématies, ni d'ailleurs une fragilité particulière de celles-ci. De même nous ne pouvons qu'éliminer pour les mêmes raisons le diagnostic de maladie de Marchiafava Micheli ou hémoglobinurie nocturne paroxystique qui est réalisée par un trouble globulaire mais sans caractère génotypique comme dans les cas précédents.

Existe-t-il alors un facteur extrinsèque au globule, un facteur hémolysant contenu dans le sérum et qui agirait sur les hématies de notre malade ?

LES FACTEURS D'HEMOLYSE

Les agents hémolysants sont multiples et variés. L'hémolyse peut être liée à un facteur physique comme le chaud ou le froid déterminant les hémolyses des brûlures ou des gelures, mais nous pouvons d'emblée éliminer ces diagnostics.

Les facteurs toxiques sont plus intéressants à envisager. De nos jours, de multiples produits manipulés dans les industries chimiques peuvent être à l'origine d'états hémolytiques ainsi que de nombreux produits médicamenteux. De nombreuses intoxications professionnelles ou accidentelles ont été observées avec le benzène, le toluène et ses dérivés, le chlorure de méthyle, le tétrachlorure de carbone, l'hydrogène arsenié, le phénol et ses dérivés, le plomb, le paraphenylène diamine, la naphtaline, le dichlorodiphényl-trichloréthylène, le chlorate de potasse et de soude.

De même, il existe dans la pharmacopée de nombreux produits médicamenteux pouvant être à l'origine d'une intoxication, soit par le fait d'une intolérance particulière de l'individu, soit par le fait d'une surcharge. Ces produits sont bien connus des médecins : Ce sont, pour citer les principaux : la phénylhydrazine, les sulfamides, en particulier le diméthyl-benzoyl-sulfamide, la quinine et la pamaquine, la phényl semi-carbazone, l'acide para-amino-salicylique, la fougère mâle, l'acide pyrogalique, l'arsenic, le bismuth, l'antimoine, le nitrate d'ammoniaque.

Si beaucoup de ces produits sont connus pour leur action anémiante par sidération de la moelle osseuse provoquant ainsi une agranulocytose, ils ont néanmoins, une action hémolysante nette, vis-à-vis de l'hématie.

Il existe également d'autres toxiques végétaux ainsi que des substances animales : venins de serpents, de scorpions, qui ont la même action sur les globules rouges.

En fait, on ne retrouve dans les antécédents de notre malade, aucun de ces agents hémolysants susceptibles d'être à l'origine de l'anémie qu'il présente.

Nous connaissons également un certain nombre d'agents microbiens pouvant déterminer des hémolyses. Les septicémies à perfringens sont suffisamment connues pour que nous n'y insistions pas, de même les affections à streptocoques et à

staphylocoques hémolytiques. Enfin, la parasitologie offre encore l'exemple de l'action hémolysante de certains agents et, en particulier, du plasmodium falciparum dans la fièvre bilieuse hémoglobinurique.

Un chapitre, beaucoup plus récent des hémolyses par facteur extraglobulaire, est celui des hémolyses immunologiques. Nous connaissons très bien, depuis la découverte du facteur rhésus par Landsteiner et Wiener en 1940, la pathogénie des accidents d'incompatibilité fœto placentaire : ictère grave du nouveau-né, anasarque fœto placentaire. Nous savons qu'il s'agit là d'un conflit antigène-anticorps entre le sang maternel et le sang de l'enfant. Le sang de la mère Rh— se sensibilisant au facteur Rh+ de l'enfant et édifiant des anticorps Rh qui déterminent une hémolyse du sang de l'enfant.

C'est par un processus semblable que se font les accidents indirects de la transfusion. Dans ce cas-là, il y a agglutination des globules du receveur par le sérum de certains donneurs présentant des anticorps immuns. Il s'agit là, dans ces deux cas, d'accidents hémolytiques par un facteur immunologique, mais dans ces deux cas, les anticorps présents dans le sérum du malade n'ont pas été édifiés par le malade lui-même ; ils ont été apportés à l'individu, soit à travers le placenta dans le cas de l'incompatibilité fœto-placentaire .. soit par la transfusion dans le deuxième cas.

Dans les faits que nous allons décrire maintenant, il s'agit d'un facteur extra-globulaire élaboré par le malade lui-même, substance nocive pour ses propres globules rouges. Il s'agit là d'un véritable auto-anticorps dont la mise en évidence nécessite des techniques délicates.

Ces auto-anticorps peuvent être des agglutinines ou des hémolysines chaudes ou froides donnant les différents types des anémies hémolytiques acquises.

Selon PARAF et DAUSSET, ce type d'anémie hémolytique représente bien plus un syndrome qu'une affection autonome

bien individualisée. Si certains de ces ictères sont considérés dans l'état actuel de nos connaissances, comme cryptogénétiques, il en est que l'on peut rattacher à une autre maladie, en général, maladie maligne comme une leucémie, une maladie d'Hodgkin et certains cancers, cet ictère hémolytique s'accompagnant d'un test de Combs positif. Tant et si bien, que la recherche d'un de ces types de néoplasme devrait être faite de façon systématique en présence d'une anémie hémolytique apparemment primitive.

D'autre part, l'observation d'ictère hémolytique au décours d'une pneumopathie atypique à virus, avec présence dans le sang d'agglutinines froides, fait penser à une origine virale de ces affections. Si le virus de ces pneumonies atypiques reste dans la plupart des cas non identifié, on a pu observer des syndromes du même genre réalisés par le virus grippal. Au point de vue clinique, ce sont des anémies importantes s'accompagnant d'asthénie, d'essoufflement à l'effort, de vertiges, de bourdonnements d'oreilles, la fièvre modérée est habituelle. A la pâleur, s'ajoute une teinte ictérique plus ou moins évidente, la splénomégalie est le plus souvent discrète.

Au point de vue hémolytique, l'anémie est souvent voisine de : 1.000.000 avec valeur globulaire légèrement augmentée. Le diamètre moyen des hématies se trouve lui aussi légèrement augmenté de l'ordre de 8 μ à 8 μ 5. On trouve également un chiffre élevé d'érythroblastes et de réticulocytes. Les transfusions iso-groupes peuvent corriger l'anémie, la corticothérapie compte elle aussi de beaux succès.

La splénectomie reste classique dans cette affection et amène de 60 à 65 % de bons résultats.

En fait, il n'a jamais été mis en évidence aucun anticorps d'aucune sorte chez ce malade et cette rapide étude des diverses anémies hémolytiques ne nous a pas permis de retenir une

explication valable à l'anémie que présente notre malade. D'autre part, les résultats de l'autopsie n'apportent ici aucun élément nouveau.

CHAPITRE III

L'HYPERSPLÉNISME

Dans ce chapitre nous voulons nous pencher plus spécialement sur le rôle de la rate et du système réticulo-endothélial, et essayer de dégager la participation de la rate dans la génèse de l'affection que présentait notre malade.

Que faut-il penser en effet du traumatisme splénique dans l'origine de cette maladie ? Une lésion traumatique de la rate peut-elle engendrer un dysfonctionnement splénique qui puisse expliquer cette anémie ? Celui-ci précède, il est vrai, de quatorze années la première consultation médicale où ont été mis en évidence les troubles de l'hématopoïèse. Il est probable que ces troubles existaient déjà depuis un certain temps, car le malade reconnaît qu'il présentait bien avant de consulter, un essouflement, une gêne au niveau de l'hypochondre gauche, une asthénie assez marquée.

Avant d'essayer de donner une réponse à cette question, voyons si dans le cas de notre malade, le trouble présenté n'est pas précisèment d'origine splénique. Si nous n'avons pas là un hyperfonctionnement splénique responsable de l'anémie, responsable de la sidération de la moelle osseuse, si en un mot nous n'avons par là un cas d'hypersplénisme.

Nous avons vu dans le chapitre précédent que dans un grand nombre d'anémies hémolytiques, il existait une spléno-

mégalie. Le plus souvent celle-ci est secondaire à cette anémie. C'est ainsi que nous avons souligné que dans la Maladie de Minkowski-Chauffard, le trouble primitif est une malformation globulaire, que la rate joue vis-à-vis de ces hématies pathologiques un rôle de destruction d'où l'anémie et la splénomégalie. Si la splénectomie n'apporte pas un remède à l'érythropathie, elle évite la destruction massive de ces hématies, qui, bien que pathologiques, assurent une vie normale au sujet.

La rate ne joue-t-elle pas un rôle dans la génèse de certaines anémies ?

On a essayé de considérer la glande splénique comme une glande endocrine capable de sécréter des hormones agissant à distance sur les différents éléments de l'hématopoïèse. Bien que l'on n'ait jamais pu mettre en évidence de telles hormones, tout se passe comme si de telles inter-réactions existaient.

C'est FRANK qui le premier, en 1914, émettait une telle hypothèse, ce qui est bien tentant en effet, lorsque l'on connaît les conséquences hématologiques de la tuberculose splénique. Depuis l'observation princeps de COOLEY en 1847, de nombreux travaux ont été faits à ce sujet, montrant que la tuberculose primitive de la rate peut réaliser trois tableaux cliniques différents :

— une forme polyglobulique avec une moelle riche,

— une forme cytopénique portant sur l'une ou l'autre lignée, pouvant réaliser : une anémie importante,
une leucopénie avec granulopénie,
une thrombopénie, s'accompagnant d'hémorragies, parfois même, une pancytopénie par association de ce syndrome,

— soit encore un syndrome Bantien.

Il était donc bien tentant de parler d'hypo et d'hyper splénisme à la lumière de ces observations cliniques. DAMESHEK

et ESTREM individualisent trois fonctions endocrinoïdes de la rate :

— Contrôle de la production et de la diabase des plaquettes,
— Contrôle de la diabase des granulocytes,
— Contrôle de la diabase des érythrocytes, en plus de sa fonction de destruction des globules rouges en fin de carrière, au sein même de son parenchyme.

Au point de vue clinique, on a décrit des hypersplénismes secondaires à certaines affections. Nous avons déjà fait allusion à l'hypo et à l'hypersplénisme de la tuberculose de la rate. Cette opposition semble à première vue paradoxale, mais nous savons que l'atteinte tuberculeuse agit par un double processus de destruction et de prolifération cellulaire. Si le processus de prolifération domine, on observe donc un hyposplénisme qui se traduit par une hyperglobulie. Cette polyglobulie est souvent très importante, de l'ordre de 6 à 9.000.000. Parfois il existe également une élévation du taux des leucocytes. Si au contraire, il existe une prédominance des processus prolifératifs portant en particulier sur les formations épithélioïdes, on obtient des troubles de la série d'hypersplénisme, soit : purpura thrombopénique, soit une pancytopénie, soit même une véritable anémie hémolytique, comme dans l'observation de HEMMELER et LOB. MEREDITH, EARLY et BECKER rapportent une observation dans laquelle existait une pancytopénie importante avec une splénomégalie monstrueuse de 3.300 grammes. La splénectomie fit revenir la formule à la normale.

Dans le kala-azar, on note une anémie souvent importante, proportionnelle au volume de la rate. Il y a également une atteinte portant sur les leucocytes parfois abaissés à 1.000 par $^{m}/^{m}3$, ainsi que sur les plaquettes (7.000) s'accompagnant fréquemment d'hémorragies diverses.

A l'examen anatomo-pathologique, on note que la rate possède un taux très augmenté de cellules réticulo-endothéliales.

Par contre, la moelle osseuse est hyperplasique. Tout se passe comme si l'hyperplasie du système réticulo-endothélial inhibait non pas la production des divers éléments du système hématique, hématies, plaquettes, leucocytes au niveau de la moelle, mais leur déversement dans le courant circulatoire.

D'autres maladies infectieuses comme la fièvre typhoïde peuvent également donner des tableaux semblables quoique moins marqués. Dans la mononucléose infectieuse, il existe également une pancytopénie d'origine splénique s'accompagnant d'une grosse rate. Celle-ci persiste après la guérison et le retour à la normale de la formule.

D'autres exemples d'hypersplénismes secondaires, nous sont donnés par ailleurs. C'est ainsi qu'au cours de la sarcoïdose de BOECK, on peut voir se développer un syndrome d'hypersplénisme à type de purpura thrombocytopénique. La splénectomie entraîne la guérison de ce purpura. Beaucoup plus rarement on a pu voir une pancytopénie d'origine splénique ou une anémie de type hémolytique.

Au cours des tumeurs primitives ou secondaires de la rate, on peut constater des hypersplénismes.

La Maladie de GAUCHER, par exemple, est une maladie systématisée du système réticulo-endothélial caractérisée par une altération de certains de ses éléments et l'accumulation dans ses cellules d'un lipoïde du groupe des cérébrosines : la Kérasine. Cette maladie se traduit par une splénomégalie déterminant une anémie non hémolytique, arégénérative, s'accompagnant d'une leucopénie souvent importante, parfois et tardivement, d'une thrombocytopénie avec hémorragies. Il est intéressant de souligner qu'il existe dans cette maladie une hémochromatose, se traduisant par une pigmentation jaune ocre de la peau. Coloration diffuse mais plus accentuée sur le nez, autour des yeux, aux mains et aux aisselles. Il existe également une légère hématomégalie.

Dans le lymphome giganto-folliculaire de BRILL-SYMMERS,

il existe une polyadénomégalie, mais il peut exister des formes localisées à la rate avec prolifération massive des cellules réticulo-endothéliales et splénomégalie. Cette forme entraîne un hypersplénisme secondaire qui peut précipiter l'évolution de cette affection dont on ignore tout de l'étiologie. Dans ces formes, l'hypersplénisme se traduit par une anémie, une leucopénie et une thrombopénie. Dans ce cas-là, la splénectomie donne d'excellents résultats.

Le syndrome de BANTI peut être lui aussi considéré comme un exemple typique d'hypersplénisme. Il existe en effet, une atteinte hématologique constante. Dans le premier stade de la maladie, il existe une splénomégalie isolée avec un retentissement marqué sur les diverses lignées. Il est constaté une anémie hypochrome et une leucopénie, parfois même une thrombopénie. La splénectomie amène la sédation des troubles sanguins. La moelle est riche et tout se passe donc comme si la rate entravait la sortie des éléments correctement formés dans la moelle.

Dans le syndrome de FELTI, il existe à côté d'un syndrome ostéo-articulaire, une splénomégalie entraînant une anémie hypochrome ainsi qu'une neutropénie.

L'association fréquente d'une anémie hémolytique et d'un ulcère de jambe, signalée par GANSLES, pour la première fois en 1925, et les résultats spectaculaires donnés par la splénectomie aussi bien sur le syndrome hémolytique que sur l'ulcère de jambe, fait penser que celui-ci peut être considéré également comme une manifestation d'hypersplénisme.

A côté de ces hypersplénismes secondaires, il existe des hypersplénismes primaires, dans lesquels on ne trouve aucune lésion organique, ni aucune étiologie particulière. La thrombocytopénie splénique primitive ou purpura de WERLHOFF, se traduit par l'apparition d'un purpura avec diminution des plaquettes, un allongement du temps de saignement, un temps de coagulation normal et une irrétractilité du caillot.

Le myélogramme montre que le taux des mégacaryocytes est augmenté. Il s'agit donc d'un cas d'hypersplénisme sans altération visible de l'organe, car la splénomégalie y est exceptionnelle. La splénectomie donne des résultats excellents, c'est la seule thérapeutique capable de rétablir la diabase des plaquettes. L'étude de la moelle osseuse prélevée par ponction-sternale dans les heures et dans les jours qui suivent l'intervention, montre que la splénectomie déclenche d'un coup la formation, et la libération d'un nombre considérable de plaquettes, à partir des mégacaryocytes préexistants. Ceci semble donc démontrer l'action inhibitrice de la rate vis-à-vis des plaquettes.

La neutropénie splénique primitive est une affection rare, puisque FRANK en 1950, ne trouve que 29 observations. Il s'agit d'une splénomégalie avec une légère anémie, aux environs de 4.000.000, atteinte légère de la lignée plaquettaire mais atteinte assez marquée des leucocytes et en particulier des neutrophiles. La splénectomie entraîne une guérison complète, tant au point de vue clinique, qu'au point de vue hématologique. On note une prolifération des follicules de Malpighi, ainsi qu'une hypertrophie et une hyperplasie des cellules réticulaires des sinus et des cordons de BILROTH.

Dans la pancytopénie splénique primitive, il existe un syndrome clinique et hématologique tout à fait comparable à celui que nous avons décrit à propos du Kala-azar, de la fièvre typhoïde, mais il n'existe aucune étiologie décelable. Parfois il s'agit d'un malade qui est suivi pour une anémie hémolytique acquise ou congénitale et chez qui on voit apparaître une cytopénie portant sur les trois lignées sanguines, en même temps que s'hypertrophie la rate, et que le syndrome hémolytique se maintient. Tous ces troubles régressent avec la splénectomie.

Cette étude nous fait constater la réalité du rôle de la rate sur l'hématopoïèse. Cette théorie de l'hypersplénisme a été

très controversée : l'effet anti-diabatique de la rate n'est pas suffisamment élucidé et ce rôle inhibiteur sur la moëlle osseuse est loin d'être accepté par tous.

Les auteurs modernes ouvrent un chapitre nouveau de l'hématologie qui est précisément celui des syndromes de cytopénies avec splénomégalie et anticorps. En effet, nous avons vu que dans les anémies hémolytiques acquises, il est possible de mettre en évidence des anticorps antiérythrocytaires dans le sérum. De même, des études récentes ont permis de démembrer davantage le chapitre des Purpuras. Pour la première fois, en 1943, ACROYD signale l'existence d'un purpura immunologique. Ayant étudié le purpura consécutif à l'absorption de Sédormid, ACROYD constate que le sérum des sujets sensibilisés, contient un anticorps agissant spécifiquement sur le complexe formé par les plaquettes et le Sédormid ; mais ce sérum, sans adjonction de Sédormid, reste incapable de provoquer l'agglutination et la lyse des plaquettes. Il s'agit donc d'un anticorps incomplet. Par la suite, DAUSSET DELAFONTAINE et FLEURIOT rapportent une observation assez voisine de purpura thrombocytopénique aiguë, cryptogénétique où le sérum du malade provoque une agglutination rapide des plaquettes normales provenant de divers donneurs, leur destruction et l'inhibition de la rétraction du caillot d'un sang normal.

STEFANI et DAMESHEK et leurs collaborateurs ont décrit un cas analogue. L'agglutinine : anti-plaquettaire, une Béta 2 globuline, agissait sur de nombreuses préparations plaquettaires. Les plaquettes du malade lui-même donnaient une réaction de Coombs positive, et le sérum du malade, injecté à des sujets sains, provoquait des hémorragies par thrombopénie. Il existe donc des purpuras idiopathiques avec des agglutinines anti-plaquettaires.

De même, la découverte d'agglutinines anti-leucocytaires vient éclairer d'un jour nouveau les syndromes de granulopé-

nie. C'est en 1952 que MOESCHLIN et WAGNER signalent, pour la première fois, l'existence d'agglutinines anti-leucocytaires chez un sujet sensibilisé au Pyramidon. L'injection de 300 gr. de sang, chez des sujets sains, entraina une nette granulopénie. Pendant cette période de granulopénie, le sérum de ces receveurs contenait des agglutinines, vis à vis des leucocytes étrangers. Plus récemment, DAUSSET et NENNA ont rapporté trois observations de leucopéniques possédant dans leur sang une leuco-agglutinine.

Ce sont là des chapitres encore bien incertains de l'Hématologie. Il est probable que les travaux de laboratoire permettront de mettre plus fréquemment et plus facilement ces divers anticorps en évidence.

Une question qui n'est pas parfaitement résolue, elle aussi, est celle du lieu de formation des anticorps. Ne sont-ils pas, en partie, du moins, élaborés par la rate ? Il paraît effectivement établi que la rate peut intervenir dans cette production. Le titre des anticorps est plus élevé dans la veine splénique que dans l'artère. Il est possible de les déceler dans l'extrait aqueux de pulpe splénique, mais la rate n'est pas le seul organe producteur de ces anticorps pathologiques : certains syndromes apparaissent chez des sujets splénectomisés plusieurs années auparavant. La splénectomie ne fait disparaître les anticorps ou diminuer leur titre que très inconstamment et de façon variable d'un syndrome à l'autre. Enfin, les anticorps peuvent réapparaître un certain temps après la splénectomie. Jean BERNARD et Georges MATHE proposent un test indiquant le rôle éventuel de la splénomégalie dans la production des anticorps, chez un malade donné, par l'étude des cellules pyroninophiles dans le splénogramme. On sait qu'il existe un parallélisme étroit entre l'hyperplasie des cellules pyroninophiles et la génèse des anticorps pour un organe lymphoïde, d'où l'hypothèse selon laquelle les anticorps seraient produits par ces cellules.

Ces auteurs, étudiant le pourcentage des cellules pyroninophiles dans des frottis de rate normale, de splénomégalie avec cytopénie sans anticorps et de splénomégalie avec cytopénie et anticorps, obtiennent des chiffres de 3 à 4 ‰ (moyenne 3,33) pour les premiers, de 2 à 10 ‰ (moyenne 4,16) pour les seconds, et de 4 à 50 ‰ (moyenne 16) pour les syndromes immunologiques. On peut donc supposer, devant un taux élevé des cellules pyroninophiles dans le splénogramme, que la rate joue un rôle notable dans le processus immunologique.

D'autre part, ces auteurs soulignent l'absence de parallélisme qui existe souvent entre l'effet de la splénectomie sur le titre des anticorps et sur la cytopénie qui est fréquemment plus favorable. Cette remarque tend à démontrer que dans les symdromes étudiés, les autres mécanismes de l'hypersplénisme : cytolyse intra-splénique, freinage médullaire, entrent probablement en jeu.

De cette étude du rôle de la rate, découle la thérapeutique. C'est ainsi que la splénectomie semble indiquée dans les différents cas d'hypersplénisme que nous avons étudié, de même que la corticothérapie dans les cas où il existe des anticorps.

L'échec de la splénectomie dans le traitement de l'hypersplénisme pose le problème des rates accessoires. Il faut, tout d'abord, éliminer les cas où le diagnostic était incorrect. En effet, il semble essentiel que la moelle soit hyperactive : une splénectomie avec une moelle désertique ne peut que mener à un échec.

La rate, au cours de l'intervention, peut être rompue, et il peut s'ensuivre une splénose d'implantation ou greffe splénique. D'autre part, il ne faut pas oublier que tout le système réticulo-endothélial peut partager la même hypertrophie, qui n'est que plus manifeste au niveau de la rate. La splénectomie peut donner un regain d'activité réticulo-endothéliale au niveau des différents organes. Cette réticulo-endothéliose (DOAN),

peut amener une récidive du syndrome après quelques mois ou années.

Enfin, il peut exister des rates accessoires, qui, négligées à la première intervention, peuvent acquérir une taille suffisante pour amener une rechute du syndrome d'hypersplénisme. Certaines observations font état d'un purpura thrombopénique récidivant dû à une rate accessoire et guéri par une seconde splénectomie. La détection de ces rates accessoires est difficile. La méthode par le Thorotrast fait courir aux malades un risque de cancérisation ultérieur qui ne permet pas de généraliser son emploi.

CHAPITRE IV

NATURE DE CETTE ANÉMIE

A la lumière de l'étude que nous venons de faire, nous est-il maintenant possible de répondre aux questions que nous nous posions quant à la nature et à l'origine de cette anémie. Nous disions que les éléments de discussion nous manquaient, et en particulier les documents relatifs à la génèse de l'affection, aux signes cliniques et hématologiques que présentait le malade au moment où fut décidée la splénectomie. Nous ignorons totalement quel était l'état de la moëlle, et quels étaient les critères qui ont fait baptiser cette anémie d'hypoplastique. Le recul que nous avons actuellement ne nous permet pas davantage d'étayer telle ou telle hypothèse.

Le diagnostic d'hypersplénisme est commode. L'hypersplénisme peut parfaitement expliquer une telle anémie, mais nous n'avons que peu d'arguments pour le confirmer. Nous savons que c'est la rate qui a attiré toute l'attention du Docteur SEROUGNE, rate sclérosée d'ailleurs, et que son ablation a été suivie d'une nette amélioration clinique et hématologique. Cette splénectomie a-t-elle été abusive ? Pourquoi cette rechute après l'amélioration qui avait permis d'espérer une guérison ? Nous avons vu les diverses causes d'échec de la splénectomie dans ces hypersplénismes récurrents dûs à la présence de rate secondaire, soit par splénose d'implantation soit par réticulo-

endothéliose, soit même par l'existence effective d'une rate surnuméraire négligée à la première intervention. Nous pouvons, ici, tout envisager. Il existe cependant, chez notre malade, une particularité qu'il importe de souligner et dont il faut tenir compte dans la discussion de cette anémie : la splénectomie a été précédée d'une gastrectomie pour ulcère et nous connaissons bien l'existence de ces troubles sanguins consécutifs aux opérations gastriques.

La paroi de l'estomac joue un rôle de premier plan dans l'élaboration de l'hématie. C'est elle qui permet l'absorption des vitamines indispensables à la maturation des globules comme l'acide folique et la vitamine B. 12 qui constituent l'ancien facteur vitaminique de CASTLE. Cette absorption ne peut se faire sans le secours du facteur intrinsèque qui semble être sécrété par les cellules argentaffines du pylore. Quant au fer, il n'est assimilable, à l'état physiologique, qu'ionisé en milieu acide dans l'estomac sous forme d'ions ferreux ; il est transformé en apoferritine dans la cellule intestinale. L'anachlorhydrie gastrique peut donc retentir grandement sur l'assimilation du fer et être à l'origine d'anémie ferriprive.

Nous sommes cependant séduit par cette théorie de l'hypersplénisme et de ses prolongements immunologiques, et si l'état actuel de nos techniques de laboratoire ne nous permet pas d'explorer complètement ce domaine et d'apporter une certitude, nous pensons qu'il y a là, la solution du problème que pose notre malade.

Si, nous plaçant maintenant sur le terrain médico-légal, si nous devions répondre à la question : Le traumatisme que signale le malade peut-il être à l'origine de toute cette longue histoire ? nous ne pourrions apporter aucune précision ni dans un sens, ni dans un autre, et nous laisserions volontiers au malade le bénéfice du doute.

Qu'ajouterons-nous à la fin de ce chapitre, dont le but est d'essayer de faire le point de la situation de notre malade, au

sujet de son anémie, après les constatations nécropsiques dont nous avons fait état ? Plus que jamais, nous pensons que c'est la rate qui a été à l'origine de tous les troubles décrits. S'il semblait bien téméraire de parler d'hypersplénisme après splénectomie, nous avons davantage d'arguments pour le faire maintenant, puisque nous savons qu'en définitive cette opération n'a jamais été pratiquée.

Par contre, tout ce que nous venons de signaler à propos des anémies par gastrectomie n'a plus de valeur.

Si nous ignorions quelle était la teneur du médullogramme, au début de l'affection, au moment où à Villeneuve, on discutait l'opportunité d'une splénectomie, le diagnostic d'hypersplénisme que nous soutenons est-il compatible avec l'aspect hypoplastique de la moelle qui a été mis en évidence à plusieurs reprises ?

Selon BOUSSER, CHRISTOL, DAUSSET et leurs collaborateurs, il existe également des états immunologiques dans lesquels les anticorps frappent non seulement les érythrocytes, mais également les érythroblastes de la moelle, ce qui entraîne une aplasie transitoire. Ces auteurs apportent donc la notion d'anémie hypoplastique et aplastique par anticorps. Ces anémies sont curables par splénectomie. Hypersplénisme et anémie aplastique peuvent donc être deux aspects d'une seule et même maladie. Malheureusement, il n'a pas été possible, avons-nous dit, de mettre en évidence, chez notre malade, des anticorps.

Il existe cependant un fait particulier dont nous voulons parler maintenant : il s'agit, en effet, de cette poussée leucémique qui a précipité la fin de notre malade. Les derniers examens hématologiques qui ont été faits quelques jours avant sa mort, ont montré une prolifération très importante des leucocytes, leur chiffre atteignant 145 à 150.000. Les examens hématologiques effectués à la fin du séjour du malade à l'hôpital Saint-André, un mois et demi avant sa mort, avaient mon-

tré déjà cette tendance. Il s'agit de cellules immatures à tendance lymphoïde ou réticulaire accompagnées de quelques éléments normaux : des polynucléaires, quelques métamyélocytes et des hématies nuclées. Une ponction sternale post-mortem montre quelques éléments myéloïdes, quelques rares cellules de la lignée érythroblastique et quelques formes plasmocytaires. La totalité des autres éléments, qui sont très nombreux, correspond à des cellules immatures plus ou moins jeunes, à fort noyau, une chromatine finement réticulée et plusieurs nucléoles. Ces cellules immatures possèdent un cytoplasme peu abondant, mais reconnaissable. Quelques cellules se rapprochent assez de l'hémocytoblaste et des cellules réticulaires. Quelle est l'origine et la signification de cet état leucémique ? On peut observer, au cours de l'évolution de certaines aplasies, des hyperplasies paradoxales et excessives qui portent sur la série blanche. Ces états leucémoïdes ne s'accompagnent pas de formes cellulaires monstrueuses comparables à celles observées au cours des leucoses. On connaît quelques observations de leucose vraie succédant à une insuffisance médullaire aiguë : leucose post-aplasique, mais elles sont très rares. Nous pensons qu'il s'agit, ici, d'une réaction réticulaire hyperplasique terminale d'un état d'aplasie médullaire.

Quoiqu'il en soit, nous avons vu comment, après ce que nous appelions « l'échec de la splénectomie », après la reprise de l'anémie, nous avons été amené à établir une thérapeutique de substitution et à transfuser un grand nombre de fois ce grand anémique. Nous avons vu comment, au fur et à mesure des transfusions, s'est développé une hémochromatose : c'est le problème de cette hémochromatose que nous abordons dans le chapitre suivant.

CHAPITRE V

L'HÉMOCHROMATOSE POST-TRANSFUSIONNELLE

A propos de cette observation, il est intéressant d'étudier le problème de l'hémochromatose exogène post-transfusionnelle et de voir les relations qui peuvent exister entre cette forme et l'hémochromatose familiale idiopathique.

HISTORIQUE

Le premier cas d'hémochromatose exogène post-transfusionnelle fut décrit par KARK en 1937, à propos d'un cas d'anémie aplastique ayant nécessité 290 transfusions en neuf ans. Par la suite, d'autres auteurs ont signalé l'apparition d'une hémochromatose chez des sujets présentant une anémie, soit anémie par destruction globulaire, soit anémie par faillite de l'érythropoïèse. C'est ainsi qu'en 1941, BROMFORD et RHOADS en publient trois cas. MAC KEY, un cas en 1942. En 1945, ZELLMACHER et BEVANS en observent un autre au cours d'une anémie aplastique, ainsi que HUMPHREY et SOUTHWORTH. En 1940, CHESNER présente un nouveau cas d'hémochromatose post-transfusionnelle mais ne s'accompagnant ni de mélanodermie, ni de diabète. En 1948, SCHWARTZ et BLUMENTHAL font le point de la question à propos de 5 nouveaux cas qu'ils présentent. En 1948, STURGIS et ses collaborateurs font égale-

ment état d'un cas. Trois cas sont publiés en 1949 par WYATT et GOLDENBERG ; et MUIRHEAD, GRASS, JONES et HILL en publient cinq la même année. En France, la première observation est apportée en 1951 par GONIN, FAVRE-GILLY, FEROLDI et TULOT, chez une jeune fille de 20 ans présentant une anémie aplastique ; sous l'influence de transfusions, les auteurs ont vu se développer une hépatomégalie progressive. La ponction-biopsie du foie montre une intense sidérose hépatique avec cirrhose péri-portale.

Par la suite, BOUSSER et PEAN consacrèrent plusieurs études à cette complication tardive des transfusions, et bien d'autres cas ont été observés et décrits par CATTAN, FRUMUSSAN, DAUSSET et TULOT en 1951, par COTTIER en Suisse, ainsi que par BERNARD et CHIMINES.

CIRCONSTANCES ETIOLOGIQUES

L'âge des malades présentant une hémochromatose post-transfusionnelle est très variable. Alors que dans la forme idiopathique, l'âge d'apparition est de 40 à 55 ans, elle peut apparaître à n'importe quelle période de la vie où se posent les indications des poly-transfusions. Dans un cas rapporté par BOUSSER et PEAN, il s'agit d'un jeune garçon de 17 ans ayant reçu 143 transfusions, le cas le plus âgé apparaissant chez une femme de 77 ans.

Si le sexe joue un rôle primordial dans l'apparition de l'hémochromatose familiale, son importance est moindre dans la forme exogène. On sait, en effet, que dans la maladie idiopathique, il existe une fréquence beaucoup plus grande chez l'homme que chez la femme. Celle-ci étant évaluée selon les auteurs, de 90 à 98 % des cas. On pense à ce sujet que les différents épisodes de la vie génitale de la femme : les règles, les grossesses protègent celle-ci dans une certaine mesure contre l'accumulation du fer dans l'organisme.

Dans l'hémochromatose exogène post-transfusionnelle, les

deux sexes sont touchés, mais là encore de façon différente : d'après les statistiques les trois quarts des cas concerneraient des hommes, sans que l'on puisse semble-t-il expliquer ce phénomène comme dans le cas précédent : la disproportion entre les pertes en fer réalisées par les règles et les apports massifs réalisés par les transfusions étant considérable.

L'étude des hémopathies ayant nécessité des transfusions sanguines montre que dans les trois quarts des cas, il s'agit d'une anémie aplastique. Souvent c'est au cours d'une anémie hémolytique qu'apparaît l'hémochromatose. Parmi les autres hémopathies, on a à signaler l'anémie pernicieuse, la maladie de Hodgkin, la maladie de Cooley, des myéloses. Il s'agit donc de maladies entraînant de fortes déglobulinisations, et non d'anémies secondaires à des hémorragies. Les transfusions multiples pouvant assurer une survie prolongée permettant ainsi à l'hémochromatose de se développer et de s'extérioriser.

Le nombre et l'importance des transfusions est très divers selon les cas. En effet, dans certaines observations on trouve des transfusions successives représentant un total de 8 litres de sang, transfusés en 4 mois. Dans un cas extrême, on relève 290 transfusions en 9 ans, réalisant environ 30 litres de sang. Il semble que le danger d'apparition d'une hémochromatose se situe au bout de 50 transfusions soit d'environ 15 litres de sang.

MANIFESTATIONS CLINIQUES DE L'HEMOCHROMATOSE TRANSFUSIONNELLE

Les manifestations cliniques sont parfois très discrètes et ce n'est qu'à l'autopsie des malades que l'on découvre l'hémochromatose. Parfois le diagnostic est fait par la ponction-biopsie du foie, faite parfois de façon systématique par certains auteurs.

Il y a trois signes principaux : l'hépatomégalie, la mélanodermie, le diabète.

L'HEPATOMEGALIE :

En effet le premier signe révélateur de l'hémochromatose transfusionnelle est une hépatomégalie progressive. Le foie grossit, il devient palpable, déborde le rebord costal de 2 à 3 travers de doigts. Il est lisse, indolore, régulier. Il n'y a pas d'hypertension portale, pas de circulation collatérale, pas d'ascite. Cette hépatomégalie est moins importante que dans l'hémo-sidérose idiopathique où le foie peut déborder d'un travers de main le rebord costal.

Cependant au cours d'une série de transfusions, on peut voir se développer une hépatomégalie avec ictère liée à une hépatite du sérum homologue. Seule une ponction-biopsie du foie peut faire la part des choses, montrer la surcharge de fer, associée à la cirrhose et affirmer le diagnostic.

L'hépatomégalie existe dans 10 % des observations.

LA MELANODERMIE :

Le second signe de l'hémochromatose transfusionnelle est la mélanodermie qui se rencontre dans les deux tiers des cas. Son apparition est plus tardive que celle de l'hépatomégalie. Elle débute sur les parties découvertes, sur le visage, le dos des mains, des avants-bras, puis diffuse à tout le tégument, lui donnant une teinte bistre ou sépia avec des reflets grisâtres métalliques. La pigmentation des muqueuses est rare. Cette pigmentation est parfaitement comparable à celle que l'on peut observer dans la forme idiopathique.

LE DIABETE :

Il est le troisième symptôme au cours de l'hémochromatose

exogène post-transfusionnelle. Il n'a été retrouvé que rarement. On ne le trouve décrit que dans 10 % des cas observés. Son apparition est tardive, et c'est ce qui explique sans doute sa rareté, ces malades mourant avant d'avoir vu se constituer le tableau clinique complet de la maladie. Parfois ce n'est qu'une hyperglycémie légère à 1 g. 50 sans glycosurie, parfois ce n'est qu'une réponse pathologique à l'épreuve de l'hyperglycémie provoquée, montrant la faillite prochaine du système hypoglycémiant. C'est un diabète franc, avec tous les signes du diabète évolutif : polydypsie, polyurie, polyphagie, amaigrissement très important, pouvant débuter brusquement. La glycémie à jeun peut atteindre 4 à 6 grammes et la glycosurie est massive.

Ce diabète est en tous points comparable à celui que l'on peut observer dans l'hémochromatose familiale ; comme lui, il est sensible à l'insuline, mais il faut noter que les doses d'insuline doivent être bien supérieures à celles employées dans le diabète ordinaire.

A côté de ces trois signes principaux, on ne trouve aucun autre signe que l'on puisse rattacher à cette forme d'hémochromatose comme c'est le cas dans la forme idiopathique où certains signes font parti du tableau clinique constituant le syndrome endocrino-hépato-myocardique décrit par de GENNES, DELARUE et ROYER de VERICOURT. C'est ainsi que l'insuffisance génitale que l'on retrouve de façon constante et précoce avec son impuissance, son atrophie testiculaire, sa chute des poils pubiens et axillaires, parfois sa chute des poils de la barbe et des sourcils, n'existe pas dans la forme transfusionnelle. De même on ne trouve pas dans cette forme, l'insuffisance cardiaque à début rapide, réalisant la grande anasarque, insuffisance irréductible par les toni-cardiaques et aboutissant à la mort en quelques semaines et qui apparaît en particulier chez les jeunes.

L'hémochromatose exogène post-transfusionnelle semble

donc être une forme mineure de l'hémochromatose. Ses signes sont souvent incomplets. L'hémopathie primitive entraînant la mort du malade, avant que l'ensemble des signes ne soit constitué.

ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE DE L'HEMOCHROMATOSE TRANSFUSIONNELLE

L'hémochromatose, est rappelons-le la présence dans un tissu de dépôt de fer visible au microscope après coloration de Perls, au ferrocyanure de potassium. L'hémochromatose est l'association d'hémosidérose et de cirrhose.

La ponction-biopsie de la glande hépatique mettant en évidence le pigment ferrique et la sclérose hépatique peut affirmer le diagnostic du vivant du malade. En effet, la ponction-biopsie est un examen facile à réaliser chez des malades qui présentent une hépatomégalie importante. Les ponctions successives permettent même de suivre les différents stades évolutifs de la maladie.

A l'examen microscopique, le fragment prélevé peut être comparé à un clou rouillé, ce qui est déjà évocateur. Après fixation au Bouin-Hollande et préparation, la coloration de la coupe par la méthode de Perls teinte le pigment ferrique en bleu.

L'examen macroscopique montre une association caractéristique d'une pigmentation massive et d'une cirrhose. Il existe une sclérose diffuse avec des travées inter-insulaires et même annulaires, développées en fines travées pénicillées à partir des espaces portes. Cependant, la sclérose ne donne pas l'aspect mutilant de celle de l'hémochromatose familiale idiopathique, et pratiquement il n'y a pas d'altération cellulaire. La sidérose est semblable à celle observée dans la forme idiopathique ; c'est-à-dire que les dépôts de fer s'observent dans toutes les cellules hépatiques. Les pigments sont groupés en gros

blocs situés dans le tissu de sclérose, mais surtout dans les cellules de Küpfer qui en sont toujours bourrées. Au fur et à mesure que l'on se rapproche de la région centro-lobulaire, la pigmentation devient plus fine, poussièreuse et disparaît même.

A l'autopsie de tels malades, le foie qui est augmenté de volume présente un aspect cirrhotique. La coupe est d'une couleur marron foncé, son poids est augmenté : on trouve selon les auteurs des poids de 1 kg. 200 à 1 kg. 800. L'étude histologique montre les altérations déjà mises en évidence par la ponction-biopsie.

Le dosage du fer dans le foie a été réalisé. C'est ainsi que certains auteurs trouvent des quantités de fer considérables de l'ordre de 20 à 50 grammes. Lorsque la splénectomie n'a pas été pratiquée, les altérations spléniques sont discrètes. La rate apparaît également pigmentée de couleur brun-ardoisé, avec une capsule épaissie. L'étude histologique montre que les cellules réticulaires sont chargées de fer. On trouve également de gros macrophages bourrés de pigments ferriques. Si ces images sont à peu près similaires à celles observées dans l'hémochromatose idiopathique, elles diffèrent cependant de celles de la rate hémolytique où les dépôts ferriques sont beaucoup plus importants et plus étendus. Le dosage du fer montre qu'il peut exister également une surcharge importante au niveau des autres organes. Les ganglions sont eux aussi imprégnés de gros dépôts de fer. Il existe une fibrose réticulaire importante, et les follicules lymphoïdes présentent à la périphérie une énorme surcharge en blocs tandis que les centres germinatifs sont respectés.

Au niveau du Pancréas, il existe également une sidérose importante au niveau des acinis et des ilôts de Langerhans. Dans une observation rapportée par ROUSSER, et PEAN, ces auteurs trouvent une concentration en fer de 1,50 gr. par kilo de foie, et 0,90 gr. par kilo de rate, et 3,50 gr. par kilo de pan-

créas, et cependant dans ce cas là, il n'y avait pas de diabète. Toutes les autres glandes sont intéressées par le processus ; la glande thyroïde, les surrénales présentent une sidérose importante, ainsi que les testicules et l'hypophyse, mais à un degré moindre.

Au niveau des reins, il existe une pigmentation discrète dans les cellules des tubes, tandis que les glomérules et le tissu interstitiel sont indemnes. L'absence de lésions glomérulaires confirment l'absence d'hémolyse dans l'hémochromatose exogène, puisque nous savons que les injections d'hémoglobine entraînent une pigmentation ferrique rénale intense.

Le muscle cardiaque est lui aussi envahi, mais de nombreuses fibrilles sont indemnes et la surcharge est discrète. Le pigment se trouve dans la fibre de la région juxtanucléaire.

Au niveau de la peau, la coloration de Perls ne met pas en évidence de dépôt sidérotique, la pigmentation cutanée n'est pas liée à l'existence de dépôts intra-dermiques ou épidermiques d'hémosidérine, mais il s'agit de pigments mélaniques qui se trouvent dans les couches profondes du derme. Il existe cependant quelques dépôts sidérotiques au niveau des glandes sudoripares, des cellules endothéliales des vaisseaux, et au niveau des glandes sébacées.

Cette étude anatomo-pathologique des lésions provoquées par l'hémochromatose transfusionnelle, montre qu'il existe une similitude très grande entre les deux formes : exogène et idiopathique. Il faut noter cependant que l'atteinte du pancréas y est moins importante, mais que par contre la pigmentation est plus marquée au niveau de la rate et des reins. De même, il faut noter que la surcharge ferrique y est moins massive que dans le diabète bronzé.

PATHOGENIE :

Les problèmes pathogéniques soulevés par l'étude de l'hémochromatose transfusionnelle, sont multiples. A première

vue, les choses semblent s'expliquer facilement. On sait en effet qu'à l'état physiologique, le globule rouge est élaboré par les organes hématopoïétiques et qu'il dérive d'une cellule primitive : l'hémohistioblaste ; qu'il subit une première phase de croissance non spécialisée à laquelle fait suite une sorte de spécialisation dans la fonction hémoglobinique. Cette première phase est caractrisée par l'accumulation dans le protoplasme de la future hématie de nucléo-protéines, la synthèse de ces nucléo-protéines se fait sous l'influence de véritables catalyseurs, qui sont la méthionine, l'acide folique et la vitamine B.12.

Le second stade ou stade acidophile est dû à un enrichissement du protoplasme érythrocytaire en hémoglobine. Cette hémoglobine est constituée d'une protéine, la globine, et d'une fraction ferrique, l'héme, formée elle-même de porphyrine et de fer. Selon BERNARD et CAJDOS, la synthèse de cette hémoglobine serait elle aussi sous la dépendance de l'acide folique, de la méthonine et de la vitamine B. 12 véritables facteurs de croissance et de maturation.

La vie des globules lâchés dans la circulation est limitée. Elle dure normalement de 100 à 120 jours. Leur destruction se fait directement par les cellules du système réticulo-endothélial éparses dans tout l'organisme, condensées dans la rate, soit indirectement par les hémolysines et les agglutinines qu'elles sécrètent. Nous avons vu que la destruction de ces globules rouges va libérer les métabolites de l'hémoglobine qui vont se retrouver dans le sang et les urines : lorsque l'hémolyse est massive on peut retrouver l'hémoglobine libre dans le plasma ce qui peut donner de l'hémoglobinurie.

L'hémoglobine libérée se transforme rapidement en fer et en bilirubine, pigement que l'on retrouve dans le sérum des anémies hémolytiques. Son dosage permet de se rendre compte de l'importance de l'hémolyse. Cette bilirubine est reprise par le foie, puis est excrétée par la bile et rejetée dans les fèces. Une partie cependant est reprise au niveau de l'intestin,

transformée en urobiline et excrétée par le rein. Le fer ainsi libéré dans la circulation l'est à l'état de fer ferrique Fe +++. Il se lie à une globuline du type béta la sidérophiline, dont le poids molléculaire est de 30.000. Normalement cette sidérophiline n'est saturée qu'au tiers de sa capacité. C'est ainsi que la valeur moyenne du fer serique est de 120 gammas pour 100 $^{c}/^{m}3$. La capacité totale de fixation en fer, étant de 300 à 320 gammas pour 100 $^{c}/^{m}3$.

Ce fer transporté par la sidérophiline est mis en réserve par les tissus constituant le fer de réserve. Il se fixe au niveau du foie et de la rate, sous forme de deux composés : la ferritine et l'hémosidérine.

La ferritine résulte de l'association d'une protéine cristallisable l'apoferritine et d'hydroxyde ferrique. Elle contient 23 % de fer. On la trouve en abondance dans le foie, où elle constitue une réserve utilisable par l'hématopoïèse, puisque la teneur du foie en ferritine augmente à la suite d'injections intra-veineuses de fer, et diminue à la suite de saignées répétées.

L'hémosidérine est également une forme physiologique de fer de réserve qui en contient 35 à 55 %. Elle est considérée comme une forme physico-chimique plus condensée que la ferritine. C'est elle qui prend un développement considérable dans les états pathologiques comme dans celui que nous venons d'exposer. C'est une forme qui est également reversible, ce fer pouvant être de nouveau employé pour l'hématopoïèse.

On a dit qu'il existait un véritable « Pool du fer », le fer des globules rouges détruits étant stocké dans les organes de réserves. Ce fer étant de nouveau utilisable pour la reconstitution de nouvelles hématies.

Toujours à l'état normal, et pour compenser les pertes sanguines qui peuvent exister, soit pertes physiologiques de la femme, soit pertes accidentelles par hémorragies diverses, une

certaine quantité de fer est apportée tous les jours dans l'alimentation. Elle est de l'ordre de 5 à 10 mmgrs, mais 20 % seulement sont absorbés au niveau du tube digestif, le reste étant éliminé.

Cette absorption se fait dans la portion supérieure du tube digestif. Sous l'influence de l'acidité gastrique, le fer est transformé en fer ferreux. Selon la théorie de GRANIK, ce sont les cellules de la muqueuse duodénale contenant de l'apoferritine qui captent ce fer alimentaire pour former la ferritine. Par la suite, cette ferritine céderait son fer au plasma sanguin et plus particulièrement à la sidérophiline, se transformerait en apoferritine capable d'absorber de nouveau le fer alimentaire. Il y aurait donc là, dans ce système apoferritine-ferritine-sidérophiline, une régulation de l'absorption du fer en fonction des besoins de l'organisme. Ce fer d'origine alimentaire rejoignant le fer de réserve du « pool » est lui aussi mis en évidence sous forme de ferritine et d'hémosidérine.

Le fer, une fois entré dans l'économie, n'est pratiquement plus excrété. En effet, l'excrétion est minime et négligeable. Elle est inférieure à 1 mg. par jour, et se fait par les urines et par la bile.

Dans le cas de notre malade, les réserves de fer ne sont plus utilisées par l'hématopoïèse puisque la moelle osseuse est incapable d'élaborer les hématies ou de les mettre en circulation.

D'autre part, la destruction globulaire se poursuit. Pour lutter contre l'anémie, après échec de la splénectomie et celui des diverses thérapeutiques pour stimuler l'hématopoïèse, il n'y avait plus comme ressource qu'à recourir à une thérapeutique substitutive en apportant par la transfusion sanguine, véritable greffe, des globules rouges prélevés sur un donneur convenablement choisi. Or, si la transfusion permet la survie du malade, en contre-partie, elle apporte avec elle un excès de fer que l'individu ne peut éliminer. En effet, une transfusion de 1 litre

de sang apporte à l'organisme 0,50 gr. de fer, et c'est ainsi que chez notre malade, des quantités très importantes de fer, qu'il nous est difficile de fixer exactement, ont été ainsi apportées. Dans des cas semblables, il s'agit souvent de malades ayant reçu, comme nous le disions plus haut, un nombre très important de transfusions représentant un total de 90 litres de sang frais, soit un apport massif de 45 gr. de fer. Si on songe que la quantité totale de fer contenu dans le corps humain normal est de 3 à 5 gr., on voit donc que dans l'hémochromatose transfusionnelle, elle peut être 8 à 10 fois supérieure.

Il semble que le fer hémoglobinique provenant des hématies apportées par les transfusions, non utilisé par l'hématopoïèse du malade, soit tout d'abord stocké sous forme d'hémosidérine dans les cellules réticulo-endothéliales du foie, de la rate, de la moëlle osseuse. Dans un second temps, il existe une véritable redistribution du fer au niveau de tous les organes. Il y a donc, passé un certain stade, correspondant sans doute à un débordement du système réticulo-endothélial, une diffusion du métal, qui apparaît alors dans tous les organes donnant un aspect anatomique identique à celui que l'on observe dans l'hémochromatose familiale idiopathique. Il est même probable que dans cette dernière affection, il existe une première phase semblable à celle que nous venons de décrire, mais qui se situe au cours de la longue période muette qui précède l'apparition des signes cliniques, le trouble du métabolisme du fer à l'origine de la maladie, idiopathique existant probablement dès la naissance.

Est-on en droit de penser que la simple surcharge en fer héminique suffit à tout expliquer ? Est-elle responsable, non seulement de la sidérose viscérale, mais aussi de la sclérose des différents tissus et en particulier de la cirrhose hépatique ? Sans doute que non. En effet, selon Jean BERNARD et CHIMENE, l'étude des sujets polytransfusés peut montrer tous les degrés de l'hypersidérémie simple, c'est à dire l'augmentation

du taux du fer sérique, jusqu'à l'hémochromatose vraie. C'est ainsi que ces auteurs décrivent : l'hypersidérémie simple, l'hypersidérémie s'accompagnant d'une saturation à peu près complète de la sidérophiline sérique, l'hypersidérémie avec disparition de la capacité d'absorption du fer s'accompagnant d'une hémosidérose reconnue par la ponction-biopsie. Il s'agit alors d'un simple tatouage du foie par le pigment ferrique. L'hémosidérose s'accompagnant de lésion du parenchyme hépatique, enfin l'hémochromatose vraie. L'hépatomégalie et la pigmentation cutanée peuvent être observées au cours de l'hémosidérose comme de l'hémochromatose ; le diabète sucré ne s'observant que dans l'hémochromatose.

L'observation d'une simple sidérose hépatique sans altération du parenchyme semble donc démontrer que le fer ne possède pas un pouvoir sclérogène vis à vis des tissus. De nombreuses expériences montrent qu'il n'en est d'ailleurs pas ainsi. A ce propos, KINNEY, HEGSTED et FINCH ont essayé de provoquer une hémochromatose sur plusieurs lots de rats, en donnant, par voie buccale, de fortes doses de citrate de fer.

Chez les animaux soumis à une alimentation normale, l'expérience échoue. Par contre, chez des animaux soumis à un régime carencé, on obtient une accumulation considérable de fer dans l'organisme avec des lésions de fibrose. Il est probable, comme le pense FINCH, que le fer ne devient toxique pour la cellule que lorsque le métabolisme intime de celle-ci est bouleversé.

Ce sont les cellules de Küpfer, selon HISWORTH déformées par le pigment ferrique, qui provoqueraient une obstruction des sinus hépatiques déterminant ainsi, par une mauvaise irrigation, la nécrose de la zone centro-lobulaire.

Il existe, par ailleurs, chez ces sujets, une anoxie liée à l'anémie permanente qu'ils présentent et qui peut entraîner au niveau du foie des œdèmes et des lésions de nécrose.

Bien d'autres causes peuvent donner une telle cirrhose. C'est

ainsi que les produits de l'hémolyse peuvent être cirrhogènes soit directement, soit indirectement, par l'intermédiaire d'auto-anticorps qui sont nocifs pour le foie. De même, les transfusions multiples que reçoivent de tels malades, les exposent à des hépatites d'inoculation.

Il semble bien que si le fer n'a pas un rôle sclérogène démontré, il existe bien d'autres facteurs dans la transfusion elle-même, ou dans la maladie en cause, capables de déterminer ces lésions de cirrhose hépatique et de sclérose des divers organes.

Un autre problème intéressant a pour base les constatations nécropsiques faites par certains auteurs. C'est ainsi que ZELTMACHER et BEVANS, MUIRHEAD et ses collaborateurs, WYATT et GOLDENBERG découvrent à l'autopsie de tels malades, que les quantités de fer stockées dépassent de beaucoup les quantités apportées par les transfusions. C'est ainsi, par exemple, que WYATT trouve chez un sujet qui a reçu 33 gr. de fer transfusé, 75 gr. de fer contenu dans le foie seul. Il faut donc admettre que dans certains cas, il existe un trouble surajouté de l'absorption du fer. Nous avons vu quel était le système régulateur qui freinait cette absorption intestinale. On peut donc penser que dans certains cas, l'absorption n'est plus freinée. Pour GRANIK, l'absorption du fer serait fonction de la teneur en oxygène de la cellule intestinale, son taux élevant ou abaissant le potentiel d'oxydo-réduction des enzymes chargés de transformer l'apoferritine en ferritine et inversement. Par conséquent, une anoxie liée à l'état d'anémie permanente dans laquelle se trouvent ces malades, peut influencer l'absorption intestinale du fer et expliquer son augmentation. D'ailleurs, BOTHWELL, étudiant le métabolisme du fer dans les différentes hémochromatoses au moyen du fer radio-actif, a pu constater qu'en dépit de la saturation des réserves, l'absorption intestinale du fer n'est pas supprimée.

Dans une observation très curieuse, WALLESTEIN et ROB-

BINS rapportent un cas d'hémochromatose chez un sujet atteint d'une anémie hémolytique sévère, et qui avait absorbé en 12 ans, 1.400 grs de fer par voie digestive. Il y avait donc malgré saturation des réserves, absorption massive au niveau de l'intestin, cette avidité des tissus étant sans doute liée à l'anémie.

CONCLUSIONS

On peut donc voir que si le tableau clinique et anatomique de l'hémochromatose exogène d'origine transfusionnelle est parfaitement connu, il est beaucoup plus difficile de trouver une pathogénie satisfaisante. Si l'apport massif de fer héminique que constituent les transfusions, a un rôle déterminant, il y a bien d'autres facteurs qui entrent en jeu. Nous avons vu la part importante qui semble dévolue à l'état d'anémie permanente dans lequel vivent ces malades, sans que l'on puisse toutefois en définir les limites. De même, la maladie en cause peut accentuer les processus de fibrose et de sclérose. C'est ainsi que dans les anémies aplastiques d'origine toxique, il faut envisager le rôle possible de l'intoxication elle-même sur le foie, sur la rate et le pancréas. Il faut tenir compte également des thérapeutiques associées au traitement par transfusions qui peuvent elles aussi accélérer les processus de sclérose : moutarde à l'azote, aminoptérine, radiothérapie. Il s'agit donc d'un terrain très particulier. L'hémochromatose transfusionnelle n'est d'ailleurs pas la seule hémochromatose exogène. Les GILLMANN nous ont décrit, chez les Bantous dénutris et atteints de pellagre, une hémochromatose carentielle dans laquelle précisément, le terrain semble jouer le rôle principal, se traduisant par une sidérose diffuse avec, à la ponction-biopsie du foie, une sidérose importante associée soit à une dégénérescence graisseuse, soit à une cirrhose. Ces auteurs insistent principalement sur la précession des lésions parenchymateuses sur la sidérose. Ces observations ne peuvent que confirmer la notion de l'importance du terrain dans une mala-

die ou précisément le terrain paraît particulièrement défaillant. Il semble que l'on puisse expliquer la surcharge en fer de l'organisme par l'anémie nutritionnelle qui, comme nous l'avons vu pour l'hémochromatose transfusionnelle, entraine par l'anoxie des cellules du duodénum un trouble de l'absorption du fer.

L'hémochromatose transfusionnelle apparaît donc comme une complication importante du traitement des anémies chroniques. Si la transfusion permet une survie appréciable, elle fait néanmoins courir aux malades un danger qui se précise au fur et à mesure que se répète la thérapeutique.

La mort du sujet ne vient cependant pas, le plus souvent de l'hémochromatose, mais de l'anémie. Les formes avec diabète sont rares et somme toute, la connaissance de cette complication ne doit pas empêcher les transfusions. Selon BOUSSER et PEAN, elle oblige à ne transfuser ces malades qu'à minima, sans avoir une restauration complète de l'état d'anémie. Nous nous demandons si au contraire, il n'y aurait pas intérêt à entretenir chez le malade un taux d'hématies un peu plus élevé, afin d'empêcher l'anoxie des cellules du duodénum et par conséquent l'association d'un nouveau facteur hémochromatosant.

Des essais thérapeutiques avec le B.A.L. ont été réalisés par OHLSSON et ses collaborateurs, sur un cas sans que l'on puisse en tirer de conclusions. Peut-être la découverte de nouveaux corps chélateurs, comme le calcitétracémate disodique (acide éthylénediamine tétracétique calcique : E.D.T.A.) capable de former avec le fer un complexe stable et éliminable par l'organisme, permettra une thérapeutique convenable de cette forme de l'hémochromatose.

CHAPITRE VI

CONSIDÉRATIONS PHYSIO-PATHOLOGIQUES

Nous voudrions dans ce dernier chapitre, préciser les rapports qui peuvent exister entre les différents éléments dont nous avons parlé à propos de cette observation, c'est-à-dire la rate et le système réticulo-endothélial, l'anémie et l'hémochromatose.

RAPPORTS DE L'ANEMIE ET DE L'HEMOCROMATOSE :

Il va de soi que si ce malade n'avait pas présenté une anémie, il n'aurait pas développé ainsi une hémochromatose, puisque celle-ci est une hémochromatose secondaire aux multiples transfusions qui ont été faites pendant presque 4 années. Elle est la conséquence de la surcharge de l'organisme en fer, ce fer provenant de la destruction des hématies transfusées.

Nous avons vu par ailleurs que dans certains cas, l'anémie jouait un rôle appréciable dans l'hémochromatose, en ce sens que l'anoxie des cellules intestinales qu'elle détermine, perturbe le métabolisme du fer, et que l'absorption, loin d'être freinée comme il serait logique de le penser, se trouve bien au contraire exaltée. On peut même dire que dans ce cas là, il y a une double hémochromatose :

Dans les hémochromatoses secondaires cette notion de dysfonctionnement du bloc muqueux par l'anoxie peut elle expliquer l'origine de l'hémochromatose ?

Dans la forme carentielle ou avitaminique telle qu'elle a été décrite par les GILLMANN chez les populations bantous pellagreuses et dénutries, il existe là aussi une absorption intestinale exagérée, mais ce n'est pas l'anoxie des cellules qui détermine ainsi ce trouble. Il semble qu'il est sous la dépendance de la malnutrition. De cette constatation, nous devons rapprocher les essais d'hémochromatose réalisés par l'absorption de fer chez l'animal par KINNEY, HEGSTED et FINCH qui n'arrivent à une accumulation de fer dans l'organisme, que lorsque celui-ci est soumis à un régime carencé. De même, TAYLOR, STIVEN et RIED ont observé chez le chat des hémochromatoses provoquées par avitaminose A qui semble agir par des lésions de la muqueuse duodénale.

Certaines hémochromatoses ont été décrites au cours d'une cirrhose alcoolique. Il existe dans ces cas là, une exagération de l'absorption intestinale du fer qui se trouve probablement sous la dépendance d'une carence vitaminique très marquée, entraînant un dysfonctionnement du bloc muqueux duodénal. A moins que l'anoxie ou l'avitaminose agisse non pas directement au niveau du duodénum, mais par l'intermédiaire du centre hypophyso-hypothalamique, soupçonné par HEMMELER.

L'hémochromatose a-t-elle une action sur l'anémie, est-elle anémiante ? Dans l'hémochromatose post-transfusionnelle, l'anémie est primitive et n'est pas influencée par la sidérose. Dans la forme idiopathique, il existe souvent une anémie globulaire qui reste cependant légère avec une teneur en hémoglobine légèrement diminuée (CREYX et LEVY). Il est difficile d'en expliquer l'origine. Peut-être existe t'il une sclérose des centres hématopoïétiques qui ralentit la formation des globules.

RAPPORTS DE L'ANEMIE ET DE LA RATE :

Ceux-ci ont fait déjà l'objet d'un chapitre entier du travail que nous présentons ici. Nous avons étudié en particulier l'action de la rate sur l'hématopoïèse, et comment certaines maladies, soit primitives, soit secondaires de la rate, peuvent engendrer tel ou tel trouble sanguin. En effet, l'action de la rate peut se faire soit par l'intermédiaire d'hormones, dont l'existence d'ailleurs n'est pas prouvée, soit par l'intermédiaire d'anticorps anti-érythrocytaires, anti-plaquettaires ou anti-leucocytaires que certains auteurs ont mis en évidence. La technique de recherche de ces différents anticorps est difficile et n'est pas encore d'une pratique courante. Si la rate peut être d'une manière ou d'une autre, responsable d'une anémie, l'anémie a-t-elle une action sur la rate ?

Nous avons vu qu'il existe certaines anémies qui déterminent une hypertrophie splénique. C'est ainsi que dans les érythropathies, le trouble initial est d'origine hématique et la splénomégalie n'est que la conséquence de cet état de chose. Il s'agit d'une splénomégalie réactionnelle. Par contre, il existe des anémies dans lesquelles il n'y a aucune modification de la rate, et en particulier les anémies par spoliation, les anémies toxi-infectieuses.

RAPPORTS DE LA RATE ET DE L'HEMOCHROMATOSE :

En décrivant dans un chapitre précédent l'hémochromatose post-transfusionnelle, nous avons parlé des modifications anatomo-pathologiques que subit la rate. Ces altérations sont, rappellons-le, discrètes, il s'agit d'une pigmentation de couleur brun ardoisé avec un épaississement de la capsule, avec une surcharge des cellules réticulaires par des pigments ferriques. N'oublions pas, cependant, que notre malade a subi une splénectomie avant que ne se manifeste l'hémochromatose. Cette

splénectomie a-t-elle eu une influence sur la marche de l'hémochromatose, la rate joue-t-elle un rôle particulier dans l'hémochromatose ?

Il ressort de l'étude que nous avons faite, que tout l'organisme a un rôle bien passif devant l'envahissement par les pigments ferriques et tous les organes semblent subir cette sidérose. Ce sont tout d'abord les cellules du système réticulo-endothélial qui jouent leur rôle pexique ; c'est dire qu'elles captent ces pigments étrangers à l'organisme et les stockent ; mais assez rapidement, ce « service d'ordre » est débordé et ce sont alors tous les organes qui subissent cet envahissement.

Si nous comparons l'évolution de l'hémochromatose chez notre malade avec celles rapportées par d'autres auteurs, à propos de malades qui eux n'ont pas subi de splénectomie, nous voyons que la marche de la maladie est tout à fait semblable. Par conséquent, il semble bien que la splénectomie ne modifie en rien l'évolution de la maladie.

La rate hémochromatosique a-t-elle un fonctionnement perturbé ? Son dysfonctionnement, s'il existe, donne-t-il une traduction clinique ? Nous avons vu que la rate a un rôle inhibiteur sur le système hématique et par conséquent l'envahissement de l'organe par la sidérose devrait donner un syndrome d'hyposplénisme par diminution de la diabase des hématies. Or, nous avons vu au contraire au cours de l'hémochromatose une légère anémie, ce qui peut nous amener à conclure que l'hémochromatose n'entraîne pas un dysfonctionnement splénique.

Il existe pourtant un fait que nous avons souligné chemin faisant, et que nous voudrions reprendre en terminant : c'est le cas de la Maladie de GAUCHER. Il s'agit d'une maladie du système réticulo-endothélial, caractérisée anatomiquement par l'accumulation dans ses cellules de Kérasine. La splénomégalie détermine un hypersplénisme qui se traduit par une anémie à laquelle s'ajoute souvent une leucopénie ainsi qu'une throm-

bopénie. Il existe par ailleurs une hémochromatose qui est caractérisée par une pigmentation jaune ocre de la peau ainsi qu'une hépatomégalie. L'examen histologique met en évidence une sidérose hépatique et splénique ; c'est dire qu'il s'agit bien d'une hémochromatose. Nous retrouvons là, dans cette maladie, dont le point de départ est splénique, tous les éléments dont nous parlons : splénomégalie, anémie et hémochromatose.

La pathogénie de l'hémochromatose dans la Maladie de Gaucher est obscure. Il n'y a pas d'apport massif de fer comme dans la forme transfusionnelle et il faut noter que cette hémochromatose n'apparaît que tardivement chez le sujet adulte, seulement. Il doit donc exister à côté du trouble qui est responsable de la lipodystrophie, c'est-à-dire de l'accumulation dans les cellules du tissu réticulo-endothélial d'un composé lipoprotéique formant les cellules de Gaucher, un trouble du métabolisme du fer, parfaitement comparable à celui qui existe dans l'hémochromatose idiopathique et qui lui, est responsable de l'hémochromatose.

Dans la Maladie de Gaucher, l'hémochromatose ne possède qu'un intérêt secondaire puisque bien souvent la mort survient dans l'enfance sans que l'hémochromatose ait pu se manifester. Chez le Gauchérien qui peut parvenir à l'âge adulte, on voit apparaître alors cette hémochromatose, mais celle-ci n'atteint jamais l'importance que nous connaissons dans la forme idiopathique, car la splénomégalie, l'anémie, la thrombocytopénie, la cachexie entraînent la mort du sujet, jeune encore, et sans que soient constituées les lésions de l'hémochromatose que nous connaissons.

L'hémochromatose post-transfusionnelle est donc une affection qui réalise un tableau clinique et anatomo-pathologique bien proche de celui réalisé par l'hémochromatose familiale idiopathique et que beaucoup d'expérimentateurs, qui ont essayé de reproduire, chez l'animal, des lésions semblables à

celles de la maladie idiopathique, auraient voulu pouvoir observer.

La connaissance de cette forme n'apporte cependant pas beaucoup de lumière sur la pathogénie de l'hémochromatose-maladie, mais il est probable qu'indirectement, c'est elle qui a apporté une solution au traitement de cette maladie : si la transfusion apporte du fer à l'organisme, la phlébotomie permet d'en retirer. L'hématopoïèse n'étant pas bloquée, les réserves de fer sont mobilisées pour la formation de nouvelles hématies, et c'est ainsi que petit à petit, on peut soustraire des quantités importantes de fer à cet organisme surchargé et qui va faillir.

CONCLUSIONS

1°) Nous présentons l'observation d'un homme qui est atteint d'une anémie très importante, sur laquelle aucune étiquette n'a pu être apposée du vivant du malade.

2°) Nous étudions pour les éliminer les anémies hémolytiques.

3°) Nous pensions qu'il s'agissait cependant d'un cas d'hypersplénisme malgré la notion d'une splénectomie antérieure.

4°) Nous étudions le rôle de la rate dans l'hématopoïèse :

— contrôle de la production et de la diabase des plaquettes,

— contrôle de la diabase des granulocytes,

— contrôle de la diabase des érythrocytes.

5°) Nous rappelons également la notion des syndromes de cytopénie sanguine avec splénomégalie et anticorps ; la découverte des anticorps anti-érythrocytaires responsables non seulement de certains cas d'anémie hémolytique, mais aussi d'aplasie médullaire, la découverte plus récente de purpura immunologique par thrombocytopénie et celle des agglutinines anti-leucocytaires responsables des syndromes de granulopénie ; ces divers anticorps étant, en partie du moins, élaborés par la rate.

6°) Nous étudions les causes d'échec de la splénectomie dans ces différents syndromes en dehors des erreurs de diagnostic :

— splénose d'implantation ou greffe splénique d'un fragment au cours de la splénectomie,

— réticulo-endothéliose par hyperactivité compensatrice du système réticulo-endothélial,

— présence de rates accessoires négligées à la première intervention.

7°) Nous rapportons la poussée leucémique terminale de notre malade, poussée que nous considérons comme un état leucémoïde, réaction réticulaire hyperplasique terminale d'un état d'aplasie médullaire.

8°) Sous l'effet de multiples transfusions, on a vu se développer chez notre malade une hémochromatose post-transfusionnelle. Elle est caractérisée anatomiquement par une mélanodermie, une hépatomégalie avec sidérose et cirrhose, parfois par un diabète.

Le fer responsable de cette hémochromatose provient des transfusions : 1 litre de sang apportant 0,50 gr. de fer que l'organisme ne peut éliminer.

9°) Nous étudions les rapports qui existent entre la rate et l'anémie, la rate et l'hémochromatose. Nous exposons les facteurs qui favorisent l'hémochromatose et comparons celle-ci post-transfusionnelle avec les autres hémochromatoses secondaires, et la forme idiopathique et les déductions thérapeutiques qui en découlent.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et, s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes, et, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire

Vu, Bordeaux, le 7 Mai 1957
Le Doyen,
R. SIGALAS.

Vu, bon a imprimer :
Le Président du Jury,
Pr DE GRAILLY.

Vu et permis d'imprimer
Bordeaux, le 10 Mai 1957
Le Recteur de l'Académie,
E. DELAGE.

BIBLIOGRAPHIE

ABEL et GIRAUD, Mécanisme de la Mélanodermie au cours des cirrhoses pigmentaires. « Revue Française d'Endocrinologie », août 1933.

ACROYD J.F., The pathogénesis of thrombocytopénie purpura due to hypersensitivity to sedormid. « Ain Sc. » 1949, **7**, 249-270.

ANDRE, DREYFUS et SALMON, Incidents et accidents de la transfusion sanguine. 1 vol. Masson, 1956.

ASCHKENAZY, Quelques réflexions à propos des problèmes pathogéniques posés par les anémies nutritionnelles. « Le Sang », **23**, N° 9, 1952.

AUSSANNAIRE et LAFONTAINE, Deux tests de diagnostic de l'hémochromatose : la ponction-biopsie du foie et le dosage du fer sérique. « Revue Int. d'Hépat. », 1946, **2**, 158.

BERNARD et CHIMENE, Hémochromatose transfusionnelle. « Arch. Société Française de Biologie Clinique », 3, 13, 158-163, 1950

BERNARD J. et MATHE G., La splénectomie dans les syndromes de cytopénies sanguines avec splénomégalie et anticorps. « Entretiens de Bichat », 1955.

BESSIS M., Action cytologique des anticorps antileucocytes. « C. R. Soc. Biol. », **147**, 1864-65, 1953.

BOMFOARD R. et RHOADS C.P., Refractory Anémia. « Quarter Journ. Med. », 1941, **10**, 175.

BOTHWELL Th., The relation ship of transfusional hemosiderosis to idiopathie hoemochromatosis. « South Africa Journ. of Clin. Science », June 1953, 55-70.

BOTHWELL Th., VAN DOORN QITTKAMPF H., DU PREER M.L. et ALPER T., The Absorption of iron-radio iron studies in idiopathie Hemochromatosis-malnutritional cytosiderosis and fransfusional Hemosiderosis, « Journ. of Lab. and Clin. Med. », **41**, 829, 1953,

BOULIN, Etude statistique sur 70 cas d'hemochromatose. « Presse Médicale », **53,** 16 juin 1945.

BOULIN et BAMBERGER, Hémochromatose familiale, « Semaine des Hôpitaux », Paris, 53, 63, 3153.

BOUSSER J., CHRISTOL D., DAUSSET J., RAMPON S., JALLUT H. et MERY J.P., Episode erythroblastopénique prolongé ayant marqué le début d'une anémie hémolytique chronique avec auto-anticorps. « Le Sang », XXVI, N° 48, 1955, 804-810.

BOUSSER J. et PEAN G., Hémosidérose et hémochromatose exogène post-transfusionnelle. « Annales Med. Fr. », 53, 3, 355-358, mars 1955.

— Hémochromatose exogène post-transfusionnelle. « La Presse Médicale », 54, **62,** 296.

— L'hémochromatose transfusionnelle. « Bull. et Mémoire Soc. Méd. Hôp. Paris », **19,** 616-622, 1953.

BRULE M., Les ictères hémolytiques acquis. Thèse, Paris, 1909.

CATTAN, FRUMUSSAN, DAUSSET et TRELAT, Ictère hémolytique acquis traité notamment par deux ex-sanguino-transfusions. Hémosidérose. Persistance des stigmates biologiques. Stabilisation clinique. « Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris », **67,** 45-54, 1951.

DE COWLING et SCHWARZ, Case of pure red cell aplastic anemia with hemochromatosis following blood transfusion. « Roy. Melbourne Hosp. Clin. Rep. », **22,** 66-71, déc. 1952.

CAZAL P., La ponction-biopsie du foie. 1 vol. Vigot frères, édit., Paris. 1949.

CHESNER C., Hemochromatosis : review of literature and présentation of a case without pigmentation or diabete. « Journ. Lab. and Clin. Med. », 1946, **31,** 1029.

CHEVALIER P., Effet des injections intraveineuses d'une quantité assez importante d'un sel de fer. « Le Sang », **15,** 1942-43, 35.

— L'anémie. 1 vol. « L'Expansion Scientifique Française », Paris, 1946.

CHIBRAY et DEBRAY, L'hémosidérose. « Sem. Hôp. de Paris », **26,** 28 février 1950.

CORNIL, OLMER, GASTRAUT, BADIE, Considérations histopathologiques sur le catabolisme du fer hémoglobinique dans les états hyperhémolytiques et la cirrhose pigmentaire. « Rev. Int. d'Hépat. », 1947, **2,** 132.

COTTIER H., Transfusions siderose und allgemeine hamochromatos. « Schweiz Med. Wchnsch. », **82,** 813-873, 30 Aug. 52.

CREYX et LEVY, Cirrhose bronzée. Etude clinique et pathogénique « Journ. Méd. de Bx », septembre 1946.

CROIZAT P., Classification des anémies. « Rev. du Prat. », III, N° 14, 943.

DACIE J.V., Sur le rôle des auto-anticorps dans la maladie hémolytique humaine. « Rev. d'hémat. », 1951, **6**, 267-286.

DAMESHEK W., Anémie hémolytique acquise : physico-pathologie. Considérations sur l'auto-immunisation et le traitement. « Rev. d'Hémat. », 1951, **6**, 255-267.

DARNIS F., Les hémochromatoses. « Rev. Int. d'hépat. », **5**, 36-70, 1955.

DAUSSET J., Immuno. Hématologie. Biologique et Clinique. 1 vol Flammarion, édit., Paris, 1956.

— Les anémies hémolytiques et leur traitement. « Vie Méd. », 35, 6, June 1954, 571-575.

DAUSSET J., NENNA A., BRECY H., Leukoagglutinine in chronic, idiopathic or symptomatic pancytopénia. « Blood », 9, 7, july 1954, 696-720.

DREYFUS B., Métabolisme du fer au cours de la cirrhose bronzée. Fer sérique et épreuve de l'hypersidérémie provoquée. « Bull. de l'Acad. Nat. de Méd. », 134, mai 1950.

DREYFUS B., DAUSSET J. et VIDAL G., Etude clinique et hématologique de douze cas d'anémie hémolytique acquise avec auto-anticorps. « Rev. d'Hémat. », 1951, T. 6, 349-369.

EMILE, WEILL, ISCHWALL et Mlle PERLES, Fonction du foie dans l'ictère hémolytique, la cirrhose pigmentaire et le cancer mélanique. « Soc. Franç. d'Hémat. », 5 nov. 1937.

EVANS, SPINNER, PICCOLO, SWIRSK, WHITE et KEISEWETTER. Hypersplénisme récurrent dû à la présence d'une rate accessoire. « Acta Hœmat. », décembre 1953, 10, N° 6, 350.

EVEN, L'hémochromatose. Thèse, Paris, 1932.

FINCH C.A., Iron metabolisme in hemochromatosis. « Prac. Int. Soc. of hematology », 1948.

FINCH, GIBSON, PEACOCK, FLUHARTY, Iron metabolism. Utilisation of intra-veinous radio-active iron. « Blood », 905, août 1945.

FRUMIN A.M., WALDMAN S. et MORRIS P., Exogenous hémochromatosis in mediteranéan anemia. « Pediatries », 1952, **9**, 290.

GELIN A., Les splénomégalies tuberculeuses. « Le Sang », 25, N° 2. 1954, 172.

— L'hypersplénisme. « Le Sang », 23, N° 4, 1952, 341-360.

GILLMAN J. et GILLMAN T., Structure of the liver in pellagra. « Arch. Path. », 1945, **45,** 299.

GONIN A., FAVRE-GILLY J., FEROLDI J., TULOT F., Hémosidérose hépatique avec cirrhose découverte par ponction-biopsie du foie au cours d'une anémie aplastique polytransfusée. « Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris », 1951, **11,** 400.

DE GRAILLY, Congrès de Médecine de Paris, 1953. Communications.

GRANIK S., Iron metabolism and hemochromatosis. « Bull. of the New-York ac. of Med. », 1949, **25,** 403.

HARVIER P., DI MATTEO J., DEUIL R., Le diabète bronzé familial. « Paris Médical », 1947, **7,** 79.

HARVIER P., DI MATTEO J., BESCOL-LIVERSAC J., Ponction-biopsie du foie et cirrhose pigmentaire. « Presse Méd. », **61,** 423, 25 mars 1953.

HEGSTED D.M., CLEMENT A., FINCH M.D. et KINNEY T.D., The influence of the diet on iron absorption comparative studies with ratio-mice, guinea pigs and chickens. « J. Exp. Med. », 1952, 96-115.

HEGSTED D.M., FINCH M.D. et KINNEY T.D., The influence of the diet on iron absorption the pathology of iron excess. « J. Exp. Med. », 1949, 90, 156.

HEMMELER G., Le métabolisme du fer, 1 vol., Masson, éd., Paris, 1951.

HUMPHREY G.H. et SOUTHWORTH H., Aplastic anemia terminated by removal of mediastinal tumor. « Amer. Journ. of Med. Science », 1945, **210,** 501.

JOHNSON J.B., SIGNORELLE et PIZZOLAT, Acute myelogenous leukemia. Report of a case receiving 204 blood transfusion and with developpement of hemochromatosis. « New-Orléans Med. », march 1951.

JUSTIN-BESANÇON L., KLOTZ H.P., DEBRAY J., CHRETIEN H. et CORNET A., Aspects hématologiques de la tuberculose de la rate. « Sem. des Hôp. », 20 décembre 1953, N° 77, 4075.

KARK R.M., Two cases of aplastic anemia one with secundary hemochromatosis following. « Guy's Hospital Rep. », 1937, **87,** 433.

KINNEY J.D., HEGSTED D.M. et FINCH C.A., The production of hemosiderosis of the liver in the rat by dietary meen. « Am. J. Path. », 1948, **24,** 699.

— The influence of diet on iron absorption. The interrelation of iron and phosphorus. « J. Exp. Med. », 1949, **90,** 147.

KLOTZ H.P., AVRIL J., PARIENTE R. et DREUX C., Etude de l'élimination urinaire du fer par un chelateur (EOTA calcique) dans

une hémochromatose. « Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris », 1956, **24/25**, 724-727.

KOREY S.P. et LEVINE, Rôle du fer dans la biosynthèse de l'apoferritine par le foie. « Journ. of. Clin. Invest. », 34, 5, 756-760, 1956.

LANGERON L., PAGET et ROUTIER G., Premier essai de traitement d'un diabète bronzé par les agents chelateurs. « Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris », 1956, **27/28**, 911-915.

LEDERER, Physiologie-pathologique du fer. 1 vol., Louvain, 1940.

LEMAIRE A. et LŒPER J., Etude du fer dans certaines affections hépatiques et endocrines. « Press Méd. », 1117, 3 décembre 1949.

LINQUETTE, GOURDEMAND, BENOIT, RABACH, Diabète bronzé au cours d'une anémie hémolytique chronique. « Echo Méd. du Nord », juin-juillet 1952.

MAC KEY R., An unusual case of aplastic anemia with organ changes ressembling hemochromatosis. « Med. Journal Australia », 1942, **7**, 172.

MARIE P.L., Le métabolisme du fer et fer du serum. « Presse Méd. », 3 juin 1944, N° 11, 165.

DI MATTEO J., TRAVERSE P.M., Données récentes sur le métabolisme du fer. Application à l'étude des cirrhoses pigmentaires. « Supplément du Paris Médical », nov.-déc. 1950.

MIESCHER C., Leucopénies et agranulocytoses d'origine immunologique. « Le Sang », 1955, **26**, 71-76.

MŒSCHLIN J., Immunological granulocytopenia and agranulocytosis (clinical aspect). « Le Sang », 1955, **26**, 32-52.

MUIRHEAD E.E., GRASS G., JONES F. et HILL M., Iron overload (hemosiderosis) aggraved by blood transfusion. « Arch. Int. Med. », 1949, **83**, 67.

NORRIS R.P. et MAC EVEN F.J., Exogenous hemochromatosis following multiple blood transfusions. « J. A. M. A. », 1950, **43**, 740.

OHLSSON, KULLENDORF, LJUNGBERB, Hemosiderose transfusionnelle. Compte rendu d'un cas traité par le B. A. L. « Acta Med. Scand. », 23 juin 1953, 145, N° 6, 410.

PEAN G., Hémochromatose et hémosidérose exogène post-transfusionnelle. Thèse, Paris, 1954.

— L'hémochromatose exogène post-transfusionnelle. « Rev. Int. d'Hépat. », 1955, **1**, 45-62.

— Une complication tardive des transfusions : l'hémochromatose. « Concours Méd. », **46**, 1955, 4217.

PIRART J. et Mlle CARPEN G., Aspects dynamiques de l'hémochromatose. « Acta gasto-enter. belgica », 16, 1, 7, 24, 1955.

RAMBERT P., MOREL A., BOISSIER J. et NEGRI A., Le fer sérique dans les ictères et les anémies. « Sem. Hôp. Paris », **34,** 16-17, 1946.

SCHWARTZ S.O. et BLUMENTHAL, Exogenous hemochromatosis resulting from blood transfusions. « Blood », 1948, **3,** 617.

SHELDON J.H., Hemochromatosis. « London Oxford Univers. Press », 1935.

STEFANI M. et DAMESHEK W., The hemorragie disorders. 1 vol., New-York, 1955, Grune et Stratton, Edit.

STURGIS, Hematology. « Chc. Thomas Publish », 1948, 294.

TAYLOR, STIVEN et REID, Hemochromatosis in a depancreatized cal. « J. Path. and Bact. », **34,** 793-797, 1931.

TRAISSAC F.J., Hémochromatose. « J. de Méd. de Bx », **124,** juil. 1947.

VANNOTTI A., Etude du métabolisme du fer à l'aide d'un isotope radio-actif. « Journée Thérapeutique de Paris », 1941, Doin, édit.

VILLARET, JUSTIN-BESANÇON et EVEN, L'hémolyse dans les cirrhoses pigmentaires. « Sem. Hôpit. », 20 mai 1932, 778.

WALLERSTEIN R.O. et ROBBINS S.L., Hemochromatosis after prolonged oral iron therapy in patient with chronic heumolytic anemia. « Am. J. of Med. », **14,** 256-260, feb. 1953.

WOMACK et BRAWTEV, Hemosiderósis following repeated blood transfusion. « Pract. and Digest treat », N° 1, july 1950.

WYATT J.P., MIGTTON H.K. et MORAGNER V., Transfusional siderosis, « Am. J. Path. », 1950, **26,** 883.

WYATT J.P. et GOLDENBERG, Hemosiderosis in refractory anemia. « Arch. Int. Med. », 1949, **83,** 67.

ZELTMACHER K. et BEVANS M., Aplastic anemia and its association with hemochromatosis. « Arch. Int. Med. », 1945, **75,** 395.

XXIXe Congrès de l'Association des Médecins de langue française, L'hypersplénisme. Paris, 15 oct. 1953.

Dépôt légal effectué en 1957 (2e trimestre)

31.3832 — Imprimerie R. OTTAVIANI, 4, place Decazes, LIBOURNE (Gironde)